Boxoft Image To PDF Demo. Purchase from www.Boxoft.com to remove the watermark

Российский государственный педагогический
университет им. А. И. Герцена

О. Г. Кенунен

МЕХАНИЗМЫ ПСИХОТРОПНОГО ДЕЙСТВИЯ ХИМИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

Учебное пособие
по курсу «Психофармакология» для психологов

Санкт-Петербург
Издательство РГПУ им. А. И. Герцена
2014

ББК 52.81я73
К 33

Рецензенты: проф. **А. А. Александров** (зав. кафедрой высшей нервной деятельности и психофизиологии СПбГУ);
канд. психол. наук **Е. А. Трифонова** (доцент кафедры клинической психологии и психологической помощи РГПУ им. А. И. Герцена)

Кенунен О. Г.
К 33 Механизмы психотропного действия химических соединений: Учебное пособие по курсу «Психофармакология» для психологов. — СПб.: Изд-во РГПУ им. А. И. Герцена, 2014. — 163 с.

ISBN 978–5–8064–1982–9

Пособие составлено из материалов для лекций по общей части курса «Психофармакология» для клинических психологов. Оно направлено на формирование у студентов представления о психофармакологии, как части нейронаук, о ее роли и возможностях при исследовании высших психических функций человека, поиске биологических причин психопатологических состояний и путей их коррекции. В нем кратко рассматриваются базовые понятия общей фармакологии, факторы, в том числе психологические, влияющие на развитие эффектов химических веществ, а также причины индивидуальной чувствительности и природа побочных эффектов лекарственных средств. С современных позиций описываются нейрофизиологические предпосылки психотропного действия, картина химической гетерогенности мозга и морфофункциональная характеристика основных его нейромедиаторных систем. Даются представления о многообразии мишеней для действия психоактивных соединений, затрагиваются вопросы о возможных механизмах формирования алкоголизма, наркоманий и других видов зависимых состояний.

Для студентов высших учебных заведений.

ББК 52.81я73

ISBN 978–5–8064–1982–9

© О. Г. Кенунен, 2014
© О. В. Гирдова, оформление обложки, 2014
© Издательство РГПУ им. А. И. Герцена, 2014

ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение 4

Тема 1. Основные понятия и общие принципы фармакологии 6

Тема 2. Нейрофизиологические основы психотропного действия 30

Тема 3. Нейрон — основная мишень для действия психотропных средств 52

Тема 4. Основные нейромедиаторные системы 66

Холинергическая система 67

Моноаминергические системы 75

Норадренергическая система 81

Дофаминергическая система 89

Серотонинергическая система 102

Гистаминергическая система 110

Аминокислотные нейромедиаторы 111

Глутаматергическая система 111

ГАМКергическая система 123

Глицин как тормозный нейромедиатор 133

Другие нейромедиаторные системы 135

Опиатергическая система 136

Эндоканнабиноиды как нейромедиаторы 143

Заключение. Краткая история развития психофармакологии 152

Приложение 1 160

Приложение 2 163

ВВЕДЕНИЕ

Что такое психофармакология
Зачем психологам знакомство с ней?

Психофармакология — часть **фармакологии**, науки о действии лекарств (*Pharmakon* (греч.) — «лекарство»). Психофармакология экспериментально и клинически изучает эффекты психотропных средств[1] — веществ, оказывающих влияния на психические процессы (восприятие, эмоциональные состояния, мышление, память и поведение в целом). В сфере ее интересов не только выяснение механизмов действия этих веществ, но и изыскание/создание таких химических соединений с целью их применения для устранения или коррекции нарушений при психических или поведенческих расстройствах. Кроме того, используя препараты с уже известными механизмами действия, психофармакологи исследуют природу мозговых функций и биологические основы патогенеза психических расстройств.

Психофармакология — относительно молодая наука. Годом ее рождения считают 1952, когда был синтезирован и впервые применен в психиатрии препарат, у которого была обнаружена антипсихотическая активность — хлорпромазин (аминазин). Он стал первым препаратом одного из основных классов современных психотропных средств — нейролептиков.

Человечество издревле использовало различные вещества, влияющие на психику. Тому есть документальные свидетельства, относящиеся к различным культурам и цивилизациям. Достаточно вспомнить алкоголь, который с незапамятных времен употребляется по всему миру, а ученые сегодня признают его древнейшим противотревожным средством. Научный же интерес к химическим соединениям, способным влиять на психику, начал проявляться в XIX в. Часто в этой связи первым называют З. Фрейда. Он описал на основании собственных ощущений действие кокаина и пред-

[1] **Психотропные средства** — препараты этой группы сегодня применяются не только при лечении психозов, психопатий, неврозов, психического недоразвития и других нарушений психической деятельности, но также у психически здоровых людей для снятия беспокойства, эмоционального напряжения, судорог.

ложил использовать его для лечения депрессии и опийной зависимости. Несколько подробнее об истории становления психофармакологии будет сказано ниже. Она интересна еще и тем, что является прекрасной иллюстрацией соотношения случайного и закономерного в науке.

Зачем психологам изучать психофармакологию? Для этого, на наш взгляд, есть целый ряд оснований. Во-первых, для общего развития. Все мы в большей или меньшей степени, чаще или реже принимаем те или иные лекарственные средства, лечим ими своих близких. Знакомство с основами фармакологии, в частности фармакокинетики, позволит делать это с большим пониманием и осторожнее относиться к самолечению. Во-вторых, для развития профессиональных компетенций. Психологи, особенно клинические, в своей профессиональной деятельности соприкасаются с людьми, испытывающими трудности в адаптации и нередко имеющими психопатологию. Работая в бригаде специалистов, психолог обязан знать азы психофармакологии: основные классы психотропных средств, их эталонные препараты, типичные побочные эффекты и осложнения. Не менее важно формирование у психолога элементарного представления о нейрохимии мозга. Это нужно не только для понимания субстратной основы психических процессов и их нарушений, но и для осмысления причин злоупотреблений химическими веществами[1] и механизмов формирования алкоголизма, наркоманий и других видов зависимых состояний. К сожалению, последние все больше и больше становятся в ряд центральных проблем современного общества.

---

[1] Что такое злоупотребление (abuse, в англоязычном варианте) и где граница, за которой употребление лекарственных средств становится злоупотреблением? К сожалению, сегодня общепринятого определения, как впрочем и понятия лекарство (см. ниже), пока нет. Существуют формулировки, данные разными экспертами или группами экспертов. Одна из них гласит: «**злоупотребление** — это любое использование химических средств, приводящее к нанесению физического, психологического, правового или социального вреда человеку или другим людям в результате поведения злоупотребляющего» (Rinaldy с соавт. (1988), цит. по: Maisto S. A., Galizio M., Connors G. J. Drug Use and Abuse. Thomson Wadsworth. 2008). Из этого определения видно, что внимание фокусируется на последствиях поведения субъекта, злоупотребляющего химическими веществами, наносящих ущерб как ему самому, так и другим в его социальном окружении. Это определение специалисты не считают исчерпывающим и одинаково применимым в разных странах и культурах. Хотя термин abuse очень широко используется, дать ему точное определение — дело будущего.

Тема 1

ОСНОВНЫЕ ПОНЯТИЯ И ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ ФАРМАКОЛОГИИ

Что такое лекарство. Понятие о дозе и путях введения лекарственных веществ.
Фармакокинетика и ее основные понятия.
Факторы, влияющие на эффекты лекарственных средств.

Что такое лекарство? В быту ответить на этот вопрос сможет любой, даже ребенок. Однако оказывается не так легко дать этому понятию четкое научное определение. Согласно формулировке, принятой ВОЗ (Всемирной Организацией Здравоохранения) в 1981 г., «лекарство — это химическое вещество или смесь химических веществ, отличное от необходимых для поддержания нормального здоровья (например, пища), введение которого изменяет биологические функции и, возможно, структуры». Это определение используется и сегодня. Так в чем же сложность? Понять это можно, взглянув на проблему даже с житейской точки зрения.

Лекарства — это химические вещества, которые используются в медицине в качестве лечебных (терапевтических) средств. Они могут быть растительного, животного, минерального или синтетического происхождения. Однако отделить лекарственные вещества от нелекарственных непросто. Фактически вещества, используемые человеком, представляют континуум: пищевые вещества (например, поваренная соль или глюкоза) — витамины — вкусовые добавки (например, глютамат натрия) — биологические добавки — лекарства — яды. Границы между ними условны. Одно и то же вещество в разных условиях может оказаться либо лекарством, либо ядом, и зависит это, в первую очередь, от используемой дозы (количества) вещества, возраста и состояния организма. Например, многие минеральные вещества (натрий, калий, кальций, железо, йод, фосфор) являются элементами биологических тканей. Мы получаем их в составе пищи. Они же или их соединения в ряде случаев используются и как лекарственные средства. При ряде заболеваний, связанных с нарушением обмена веществ, напротив, ограничение потребления определенных пищевых веществ (белков, жиров, углеводов, солей), может значительно улучшить состоя-

ние больных. Известный пример, ограничение углеводной пищи при сахарном диабете. В большом количестве даже пищевая соль может привести к отравлению, например, у младенцев. Еще пример, лактоза (молочный сахар) содержащаяся в коровьем молоке может привести к неприятным и даже тяжелым нарушениям пищеварения у некоторых людей вследствие отсутствия или снижения активности расщепляющего этот сахар фермента.

Итак, лекарство — это химическое вещество экзогенного происхождения, не являющееся необходимым для нормальной клеточной деятельности, но существенно влияющее на функции определенных клеток организма при его употреблении в относительно малых дозах и использующееся в медицине в качестве лечебного (терапевтического) средства.

Чтобы вещество вызвало какой-либо эффект, оно должно повлиять на жизнедеятельность определенных клеток организма. Место, где происходит взаимодействие молекул лекарственного соединения с молекулами клеток (на их мембране или внутри клетки), в результате которого изменяются биохимические процессы этих клеток, получило название **места действия химического вещества**.

Если фармакология изучает механизмы и способы действия лекарств на весь организм, то психофармакология фокусирует внимание на химических соединениях, влияющих на работу **нервных клеток** и мозга в целом. Механизмы действия психотропных средств до сих пор остаются не совсем ясными. Сегодня общепринято связывать их с влиянием на межнейрональную синаптическую передачу в центральной нервной системе (ЦНС).

Однако важно понимать, что лекарственное средство взаимодействует с целостным организмом, находящимся в определенной среде, потребляющим определенную пищу, имеющим свои биологические ритмы, а главное — представляющим, словами профессора В. Прозоровского, «настоящую биохимическую фабрику», где в миллиардах клеток постоянно протекает огромное количество биохимических реакций. Попадая в организм, лекарственное вещество вмешивается в ход этих реакций и вызывает:

1) изменения/нарушения метаболических процессов в клетках;

2) компенсаторный ответ в сложно взаимосвязанных физиологических системах, в работу и взаимодействие которых оно вмешивается;

3) местные реакции в наиболее чувствительных тканях и органах.

Изменения физиологических процессов или поведения животных или человека, вызванные лекарственным препаратом (**лекарственный эффект**), могут быть не только желательными, ради которых собственно и используется лекарство (**терапевтический эффект**), но и нежелательными. В понятие **нежелательные эффекты лекарственных средств** объе-

диняют **побочные** (ненужные), **токсические** (опасные) и **неспецифические** (аллергические) эффекты лекарственных препаратов (см. ниже).

На выраженность лекарственного эффекта оказывают влияние ряд факторов, которые можно условно разделить на две группы. Первая связана с вводимым веществом:

1. физико-химические свойства вводимого вещества
2. доза (количество) вводимого вещества и время от момента его введения
3. способ введения.

Вторая имеет отношение к характеристикам самого человека (животного). Здесь выделяют:

1. биологические факторы (генетические, возраст, пол, масса тела, физиологическое состояние, повторность приема)
2. психологические факторы (психоэмоциональное состояние, личностные характеристики, опыт, ожидание и вера в действие вещества)
3. социально-средовые факторы.

Чтобы препарат вызвал какой-либо эффект, он должен быть введен в организм, попасть в кровоток, с ним достичь органа (или органов), на функции которого будет оказывать влияние, покинуть кровь и вступить во взаимодействие с молекулами клеток этого органа. Все лекарственные средства должны пройти при этом разные биологические барьеры, а психотропные к тому же попасть в мозг, пройдя через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ). Одни вещества (хорошо растворимые в жирах, **липофильные**) проходят этот путь легко и быстро, другие очень медленно или не проходят совсем. Одна из аксиом фармакологии гласит: выраженность эффекта препарата зависит от количества вещества, которое достигло места своего действия. Иначе говоря, выраженность эффекта зависит от количества введенного вещества.

Понятие о дозе

Доза — количество вещества, вводимое в организм.

Существуют стандартные способы расчета количества вводимых веществ. Один из них — расчет на 1 кг массы тела. Поскольку люди с большей массой тела имеют и больший объем жидкости, а, следовательно, и объем распределения вещества в организме, чем у худых людей, такой подход позволяет считать, что у людей разного веса концентрация лекарства в месте действия будет примерно одинаковой. Обычно доза измеряется в мг/кг. Лекарственное средство может назначаться из расчета на 1м^2 поверхности тела или, например, у детей, на 1 год жизни ребенка.

Разовая доза — количество вещества на один прием; соответственно названию рассчитываются **суточная и курсовая дозы**.

Терапевтическая доза — обычная при назначении доза, вызывающая лечебный эффект. Ее величина может меняться в зависимости от возраста, путей введения, желаемого лечебного эффекта.

Токсическая доза — количество вещества, вызывающее отравление.

Летальная доза — количество вещества, вызывающее смерть.

Влияние лекарственных веществ на организм (как желательное, так и нежелательное), места и механизмы их действия изучает раздел фармакологии ф**армакодинамика**. При попадании любым путем в организм не только лекарственное вещество оказывает свое действие, но и само подвергается влиянию со стороны организма. Это воздействие организма на лекарственное вещество изучает другой раздел фармакологии — **фармакокинетика**. Она описывает фазы всасывания, распределения, превращения (метаболизм) и выведения веществ из организма (рис. 1.1) и характеризует препараты с помощью следующих терминов.

Рис. 1.1. Связь между абсорбцией, распределением и освобождением от препаратов мест их действия
(Перерисовано с Chris-Ellyn Johanson. Biochemical mechanisms and pharmacological principles of drug action. In: Psychopharmncology**:** Basic Mechanisms and Applied Interventions / Ed. By J. Grabowski and G. R. VandenBos. Washington, DC, US: American Psychological Association, 1992)

Биодоступность — это та часть изначально введенного вещества, которая достигает места своего действия или жидкости в организме, доставляющей вещество к месту его действия, то есть циркулирующего кровотока.

Объем распределения — понятие, отражающее объем жидких сред организма, доступных для молекул препарата. Например, препараты, хорошо растворимые в жирах или мало связывающиеся с белками крови, будут иметь больший объем распределения по сравнению с веществами, которые менее липофильны и связываются с белками крови.

Клиренс — отражает способность организма освобождаться от введенного препарата (метаболизм и экскреция).

Эффекты (в том числе скорость развития, выраженность и длительность), которые оказывают вводимые в организм вещества, в значительной степени зависят от способа их введения.

Способы (пути) введения лекарственных средств

Способы введения называются по тому, куда вводят (например, внутримышечно, подкожно и пр.), или по тому, как вводят (например, инъекции или ингаляции). Существуют разные подходы к классификации путей введения лекарственных веществ. Обычно их делят на **энтеральные** (через пищеварительный тракт: через рот и в прямую кишку) и **парентеральные** (минуя пищеварительный тракт, все остальные). Академик В. М. Карасик предлагал другое деление путей введения: без нарушения целостности покровов (введение во все естественные отверстия тела: через рот, в прямую кишку, ингаляционно и пр.) и с их нарушением.

Выбор способа введения зависит от целей, вида лекарства, состояния пациента и таких факторов как удобство, безопасность, экономичность и др. Нет ни одного универсального способа введения, который был бы в любых случаях лучше всех других (см. Приложение 1). Главное при выборе оптимального пути введения — при прочих равных условиях он должен обеспечивать максимальное попадание лекарственного средства к месту его действия (его биодоступность).

Общее представление о фармакокинетике: абсорбция, распределение, превращения лекарственных средств в организме, пути и время их выведения.

К месту своего действия в организме лекарственное вещество проникает, проходя через различные барьеры: стенку кишки, сосуда, ГЭБ, клеточную мембрану, мембраны клеточных органелл, и т. д. Все эти барьеры составлены в первую очередь биологическими мембранами. Вещество может пройти через мембрану **пассивно** — без затраты энергии, в сторону меньших концентраций (по градиенту), путем растворения в ее липидном слое, и **активно** — с затратой энергии, часто против градиента концентрации, с участием специфических молекул транспортеров.

Пассивно проникают неэлектролиты (например, спирты), неионизированные молекулы слабых кислот (например, барбитураты) и оснований

(алкалоиды и др.). Большинство лекарственных веществ являются солями слабых кислот или оснований. В жидкостях и тканях организма они могут быть в виде целых молекул, растворимых в липидах и легко проникающих в ткани, и в виде ионов, неспособных растворяться в липидах и плохо проникающих во все ткани.

При большинстве способов введения (рис. 1.2), кроме прямого введения в кровь (например, внутривенно) или введения в мозговые желудочки (минуя таким образом ГЭБ; чаще применяется в экспериментальной фармакологии), вещество сначала подвергается всасыванию в кровь (абсорбции). **Абсорбция** может быть определена как скорость и количество вещества, покидающее место введения. Она играет важную роль в выраженности эффектов лекарственных средств, поскольку сказываются на их биодоступности. К основным факторам, влияющим на скорость и степень всасывания, относятся химические свойства вводимого вещества (растворимость в жирах, степень ионизации и размер молекул), площадь всасывания и интенсивность кровоснабжения места введения/всасывания. При разных путях введения имеются специфические особенности, влияющие на уровень абсорбции.

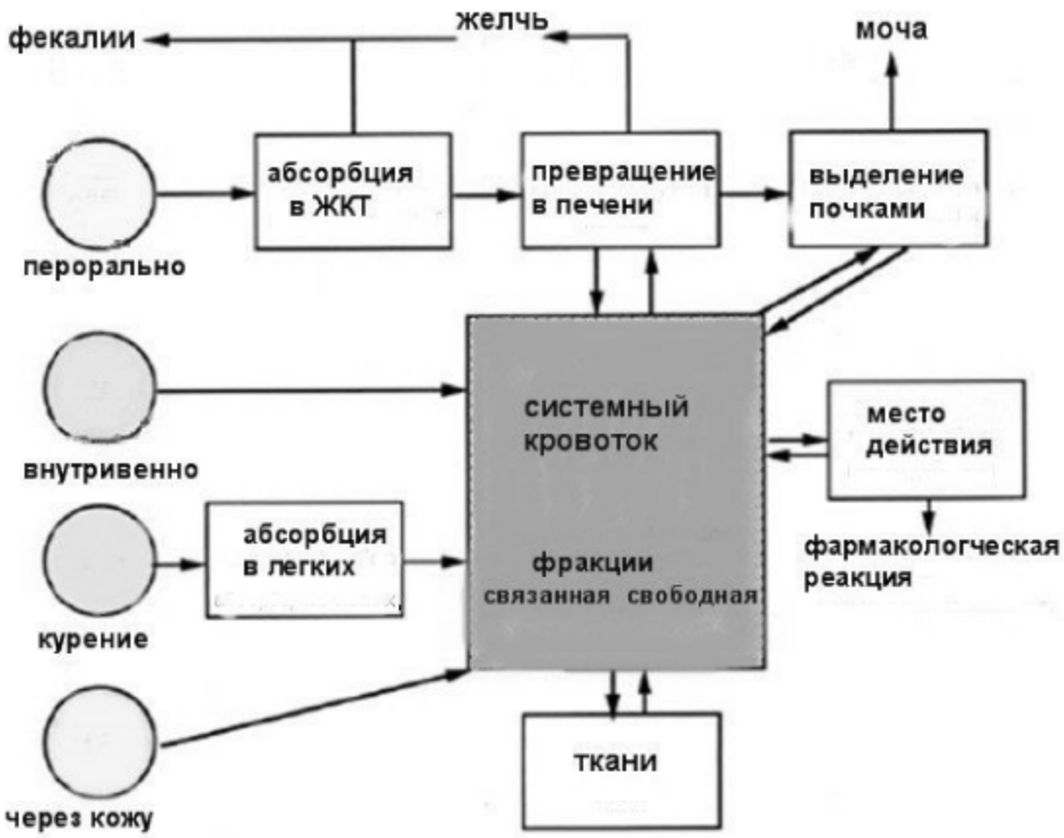


Рис.1.2. Схема, иллюстрирующая влияние способа введения препарата на его фармакокинетику
(Перерисовано с Chris-Ellyn Johanson, 1992)

Так, **прием внутрь**, **через рот** (per os), удобен, относительно безопасен, экономичен, поэтому наиболее часто и используется. Но биодоступность многих соединений при таком способе введения минимальна. Во-первых, уже в полости рта, и особенно в ЖКТ (желудочно-кишечном тракте), вещества подвергаются воздействию различных пищеварительных ферментов, а в прямой кишке еще и ферментов микроорганизмов. Во-вторых, лекарства могут образовывать не всасывающиеся комплексы с разными компонентами пищи, которые как будто капсулой покрывают введенное вещество, и оно покидает организм вместе с фекалиями. Кроме того, наполненный пищей желудок медленнее от нее освобождается. Концентрация лекарственного препарата при этом снижается. В результате эффект лекарства развивается медленнее и оказывается слабее, чем в случае приема на пустой желудок. Хорошая иллюстрация тому — введение алкоголя на пустой желудок или после приема хорошей порции пищи. Кислая среда желудка по-разному влияет на абсорбцию различных веществ. В одних случаях она способствует частичному всасыванию уже из желудка (например, барбитуратов). В других же, напротив, приводит к частичной потере препарата, поскольку он расщепляется под действием кислой среды (например, это происходит с героином) и частично выводится, так и не дойдя до крови.

Основной объем всасывания химических веществ при приеме внутрь осуществляется с поверхности слизистой оболочки кишечника. Она имеет огромную площадь, но покрыта слоем связанной воды (его толщина находится в обратной зависимости от возраста), что препятствует всасыванию жирорастворимых веществ. Печень — следующий орган, где уже при первом прохождении лекарство может подвергнуться расщеплению и изменению (биотрансформации). Выйдя из печени с током крови, препарат еще не сразу попадает в системный кровоток, а сначала проходит через малый круг кровообращения, где в легких также подвергается химическим превращениям. В результате, еще до попадания в систему кровообращения лекарственное вещество может исчезнуть, то есть подвергнуться **пресистемной элиминации**. У разных препаратов она может колебаться от 0 до 100%. Наконец, существенно влияют на абсорбцию химических веществ при их приеме внутрь возрастные морфофункциональные особенности ЖКТ. Это необходимо учитывать при лечении детей и пожилых людей.

Существуют два пути введения, которые тоже связаны с ЖКТ, то есть энтеральные, но дают возможность лекарствам всасываться в кровь, минуя печеночный барьер и воздействия кислой среды желудка и кишечных ферментов. Это введение лекарств под язык **(сублингвально)** и через прямую кишку **(ректально)**. Лекарственные эффекты при этом развиваются достаточно быстро.

При парентеральных путях введения абсорбция зависит, в первую очередь, от площади всасывания и степени кровоснабжения органа. Так, при ингаляциях всасывание происходит быстро из-за огромной поверхности легких, которая к тому же интенсивно снабжается кровью.

Распределение лекарственных веществ

Подвергшееся абсорбции вещество с током крови распределяется по всем тканям и органам. Большинство препаратов распределяются неравномерно. Это связано как с химическими свойствами введенного вещества, так и с физиологическими характеристиками организма. Поскольку препарат распространяется с кровью, чем интенсивнее кровоснабжение органа, тем больше препарата он получит. Действительно, сердце, мозг, печень и другие органы с интенсивным кровоснабжением получают значительную долю вводимых веществ вскоре после абсорбции. В органы и ткани с относительно низким уровнем кровоснабжения, например, мышцы, внутренние органы, жировая ткань, препарат попадает значительно позже. Кроме того, на распределение веществ влияет проницаемость мембран клеток и тканей. Быстрее вещества попадают в ткани с высокой проницаемостью. Жирорастворимые соединения легко проходят через биологические мембраны, поэтому они быстрее и в большем количестве достигают мест своего действия, чем вещества плохо растворимые в жирах.

Важно для психофармакологии. Хотя интенсивное кровоснабжение делает мозг «натуральным накопителем» лекарств (и всего, что поступает в кровь), однако чтобы попасть туда, они должны пройти через ГЭБ. Поскольку этот барьер составлен различными клетками (мозга и кровеносных капилляров) и их мембранами, он надежно защищает мозг от проникновения полярных соединений, но хорошо растворимые в жирах вещества быстро проникают в мозг. Из-за различия в степени липофильности разные препараты, имеющие одинаковый механизм действия, существенно различаются при клиническом использовании. Очень хорошо растворимые в жирах соединения, быстро проникая в мозг, быстро проявляют свои эффекты. Например, барбитураты, используемые для наркоза, при внутривенном введении начинают действовать спустя несколько секунд. Менее липофильным препаратам даже при внутривенном введении требуется значительно больше времени.

Распределение лекарственного вещества зависит также от наличия и выраженности у него сродства к определенным тканям, с клетками которых оно может связываться, образуя депо препарата. Многие лекарственные соединения могут связываться в крови с белками плазмы (в основном с альбуминами) и сорбироваться на поверхности клеток крови. Чем прочнее связывание с белками крови, тем медленнее происходит распределение вещества до места его действия. Связывание с белками крови у разных ве-

ществ различно и варьирует от долей процента до 99%. Соответственно, величина свободной фракции, которая может проникать в ткани, также варьирует в больших пределах. В связи с этим возрастная и индивидуальная чувствительность к лекарству в значительной степени зависит от содержания альбуминов в крови. Снижение это параметра облегчает попадание в ткани-мишени лекарственных веществ и ускоряет их элиминацию. Снижение содержания белка в крови происходит при недоедании (особенно у детей), болезнях печени, влекущих нарушение синтеза белка, почек, когда происходит потеря его с мочой, у пожилых людей, а также при сочетанном назначении лекарств, конкурентно связывающихся с белками крови.

Накапливаться вещества могут в костях, мышцах, печени, а липофильные в жировой ткани. Примером препаратов с высоким сродством к жировой ткани является марихуана. Из-за того, что введенное вещество образует депо, часть его не достигает сразу мест своего действия. Однако связывание обычно обратимое, и вещества, в конце концов, опять высвобождаются в кровь, но это требует времени. Продолжительность его для разных веществ варьирует в широких пределах, существенно влияя на длительность их действия.

Элиминация

Элиминация — удаление из организма лекарственных веществ. При введении лекарства организм стремится избавиться от него. В результате оно может быть выведено прямо, в неизмененном виде, или после превращения в неактивные, растворимые в воде соединения, что существенно снижает вероятность их обратного всасывания. Таким образом, элиминация осуществляется как путем экскреции, так и биотрансформации. Как упоминалось выше, уже при первом прохождении вещества через стенку кишечника, печень, легкие еще до его попадания в систему кровообращения часть введенного вещества удаляется. Это пресистемная элиминация. Системная элиминация — удаление вещества из системы кровообращения.

Превращение (биотрансформация) введенных извне веществ (в том числе и лекарственных) происходит в основном в печени, но может осуществляться и в других органах (в почках, стенке кишечника, легких, мышцах). Особую роль играют ферменты печени, но подобные ферменты присутствуют (и действуют) и в других органах. Клетки печени содержат специальные белки, которые извлекают из плазмы крови и связывают чужеродные химические вещества, которые затем подвергаются изменениям. Обнаружены различные белки для различных видов химических соединений. Превращение веществ происходит за счет окисления, восстановления или связывания с биогенными соединениями. В этом участвуют многие

ферменты, основными из которых являются **цитохром** Р450 (под этим названием объединяют целое семейство ферментов) и никотинамидадениндинуклеотид фосфорированный восстановленный (**НАДФ-Н**). В результате исходные соединения становятся более полярными, а значит, и лучше растворимыми в воде. Это снижает их проникновение в ткани и позволяет почкам вывести их из организма.

В большинстве случаев в результате биотрансформации введенные вещества теряют свою фармакологическую активность. Таким образом, печень, ее функциональное состояние, является существенным фактором, влияющим на выраженность и продолжительность действия лекарственных веществ. При снижении активности ее ферментативных систем эти параметры увеличивается. Причиной тому может быть патология печени, генетическая обусловленность или влияние других лекарственных и даже пищевых веществ. Некоторые соединения наоборот активируют ферментативные системы печени, что приводит к более интенсивному метаболизму и, соответственно, снижению выраженности и продолжительности действия лекарственных веществ. Все эти факторы вносят свой вклад в межиндивидуальную вариативность в действии лекарственных средств. Роль генетического фактора сегодня изучает фармакогенетика, а генетического и алиментарного — с недавнего времени этнофармакология.

В некоторых случаях в результате превращения исходного вещества могут появляться его метаболиты, обладающие такой же или даже большей активностью. Например, при приеме алкоголя в результате его трансформации в печени образуется ацетальдегид. Он еще более токсичен, чем алкоголь, но к счастью, почти мгновенно превращается в уксусную кислоту. На этом заканчивается печеночное превращение алкоголя, а уксусная кислота утилизируется почти всеми клетками организма. В других случаях активные метаболиты сохраняются в организме в несколько раз дольше исходного препарата.

Иногда в результате превращения образуются фармакологически инертные вещества, которые, однако, способны вступать во взаимодействие с эндогенными веществами и образовывать с ними прочные соединения. Такие метаболиты называют ***реактивными***. Они надолго задерживаются в организме, а при повторных введениях лекарства накапливаются. Последствия зависят от того, с какими именно веществами связываются эти метаболиты. В результате их взаимодействии с:

- нуклеиновыми кислотами — могут развиться канцерогенный, мутагенный, тератогенный эффекты;
- с ферментами клеток — происходит нарушение функций и даже гибель клеток (некроз);
- с белками тканей — могут образовываться сложные антигены, а впоследствии развиться аллергические реакции.

Реактивные метаболиты образуют многие нейротропные средства (некоторые барбитураты, бензодиазепины, димедрол, фенамин и др.), а также содержащийся в дыме табака бензпирен.

Выведение

Выведение лекарственных веществ из организма может осуществляться всеми органами, вовлеченными в экскреторную функцию: печенью, почками, кишечником, а также железами внешней секреции (например, слюнными, потовыми и, что особо важно, молочными). Газообразные и летучие соединения в основном выводятся легкими.

Печень выделяет с желчью в кишечник как первичные соединения, так и образовавшиеся в ней метаболиты. В кишечнике ионизированные и полярные соединения выводятся из организма, а растворимые в липидах подвергаются обратному всасыванию и опять попадают в печень, где вновь подвергаются биотрансформации. Это продолжается до тех пор, пока вещество не превратится в растворимый в воде метаболит, который будет выведен почками.

Почка — основной орган экскреции. Здесь фильтруются низкомолекулярные вещества, не связанные с белками плазмы крови, и, кроме того, может происходить активное выделение соединений за счет канальцевой секреции. Выведение лекарственных веществ в значительной степени зависит от процесса реабсорбции. В почечных канальцах, как и в кишечнике, обратному всасыванию подвергаются в основном липофильные молекулы.

Таким образом, жирорастворимые вещества, достаточно легко проходя через все биологические барьеры (в том числе через ГЭБ и плацентарный), широко распределяются по тканям организма и могут там накапливаться, а проходя через органы экскреции, в значительной степени подвергаются обратному всасыванию. В итоге они могут надолго задерживаться в организме.

Важно для психофармакологии. Психотропные вещества достаточно хорошо растворимы в жирах, что необходимо для того, чтобы проходить в мозг через ГЭБ. Они имеют большой объем распределения. Кроме того, у них высокое связывание с белками крови, доходящее до 99,7%. Эти свойства обусловливают низкую скорость элиминации этих веществ.

Фармакокинетика не только количественно характеризует процессы абсорбции, распределения и элиминации, но и изучает, как они происходят во времени. При этом выявляют взаимосвязь между концентрацией препарата в плазме крови и временем от момента его введения. Это очень важно, поскольку требуется рассчитывать количество (дозу) препарата, необходимое для достижения терапевтического эффекта. При повторном (хроническом) использовании надо обязательно определить еще и частоту (крат-

ность) его введения, чтобы поддерживать оптимальную концентрацию препарата, не допуская накапливания вещества, что может привести к развитию нежелательных или даже токсических эффектов.

Наверное, всем известно, что разные лекарства принимают с разной частотой. Так, один антибиотик «пьют» один раз в день, а другой каждые 4 часа. От фармакокинетики препарата зависит длительность его действия и присутствия в организме. **Длительность действия препарата** принято характеризовать периодом полу-жизни или полувыведения.

Период полувыведения ($T_{1/2}$) — время, необходимое для очищения плазмы крови от лекарственного вещества на 50%. Различия в периодах полувыведения лекарственных веществ определяют различия в частоте их приема, необходимой для поддержания желательного терапевтического эффекта. Вещества с большим периодом полу-жизни достигают стабильной концентрации медленнее, и вероятность превышения оптимального для достижения терапевтического эффекта уровня в этом случае увеличивается. Препараты с очень коротким периодом полувыведения требуется вводить часто, чтобы достичь стабильного уровня. Полное удаление лекарственного препарата из организма требует значительно большего времени. Считают, что в среднем оно в 5–7 раз превышает период полувыведения (см. Приложение 2).

Понятия доза-эффект и время-эффект

Судьба химического вещества, введенного в организм, то есть его фармакокинетика, очень сильно зависит не только от свойств самого вещества, но и от индивидуальных характеристик пациентов. К ним относятся: пол, возраст, масса тела и степень развития жировой ткани, генетически детерминированная активность ферментов печени, предыдущее использование препаратов, стадия заболевания и др. Поскольку эти факторы (и их сочетания) широко варьируют у разных людей, утверждение о том, что нет ни одного химического соединения, которое совершенно одинаково действовало бы на всех людей, воспринимается вполне убедительным. Действительно, для многих препаратов индивидуальные особенности фармакокинетики столь выражены, что их оптимальные дозировки могут быть подобраны только путем периодического определения точной концентрации препарата в крови. При этом одинаковые концентрации лекарств у разных людей могут достигаться при использовании доз, отличающихся более чем в 10 раз. Анализ большого числа наблюдений, как клинических, так и экспериментальных, показывает, что выраженность эффекта химического вещества в одной и той же дозе очень сильно варьирует, подчиняясь закону нормального распределения. То есть в 60–65% случаев отмечается типичный ответ, а в 10–15% наблюдений он оказывается существенно более слабым (или вообще отсутствует) или, в такой же пропорции, более

сильным. Поэтому очень важно представлять, как меняется сила/выраженность эффекта того или иного препарата в широком диапазоне доз. Кроме того, по-видимому, нет ни одного химического вещества, действие которого ограничивалось бы только одним (желательным, лечебным) эффектом. Здесь, вероятно, уместно напомнить, что граница между лекарством и ядом условна, и что даже такие хорошо известные и повседневно употребляемые всеми вещества как поваренная соль и глюкоза могут в определенных количествах вызвать неприятные последствия, а иногда и опасные нарушения в организме. Следовательно, необходимо знать и о наличии других, отличных от желаемых, эффектах препаратов и их проявлениях при использовании лекарства в разных дозах.

В фармакологии есть способ графического описания зависимости эффекта препарата от его дозы — **кривая доза-эффект** (рис. 1.3).

Рис.1.3. Кривая доза-эффект, позволяющая графически представить изменение выраженности эффекта препарата при изменении его дозы. Стрелкой отмечен момент, когда кривая переходит в плато и дальнейшее увеличение дозы вещества не влечет усиления его эффекта

Развертывание действия вещества во времени, что так же необходимо хорошо представлять, описывается аналогично **кривой время-эффект**.

В связи с широким диапазоном индивидуальных реакций на одну и ту же дозу препарата в фармакологии введены понятия эффективной и летальной доз. **Эффективная доза** — доза, при использовании которой у определенной части пациентов развивается специфический эффект. При этом стандартным термином является понятие **средняя эффективная доза, $ЕД_{50}$** — доза, при использовании которой у 50% пациентов (или животных) развивается специфический эффект. Поскольку у препарата могут быть и

другие эффекты, в том числе токсический, в этом случае используется специальный термин — **токсическая доза**. Если в результате введения определенного количества вещества погибает половина (50%) группы экспериментальных животных — такую дозу обозначают как средняя **летальная доза, LD_{50}** (рис. 1.4).

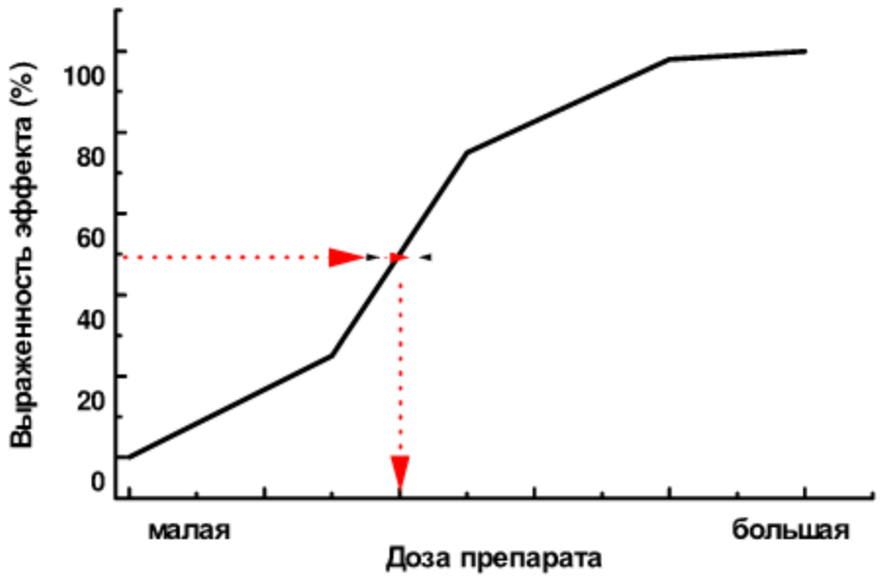


Рис.1.4. Определение **$ЕД_{50}$** с помощью кривой доза-эффект

С помощью этого же графического метода можно сравнивать эффективность и силу различных препаратов или выраженность разных эффектов одного и того же вещества (рис. 1.5). **Эффективность** препарата оценивается наиболее интенсивным, или пиковым, уровнем проявления его действия. На кривой доза-эффект это точка, соответствующая моменту перехода кривой в плато. **Сила** препарата измеряется минимальной эффективной дозой, в которой достигается его максимально выраженный эффект. Перпендикуляр, опущенный из этой точки кривой на ось абсцисс, указывает дозу, отражающую силу препарата. Если представленный на Рис.1.5 пример, рассматривать как сравнение двух препаратов, то при одинаковой эффективности сила больше у того, кривая доза-эффект которого изображена слева. Чрезвычайно важно при использовании химических веществ в качестве лекарств представлять, в каком диапазоне доз это можно делать, не причиняя вреда. Безопасность лекарственных соединений характеризуют с помощью терминов терапевтический диапазон и терапевтический индекс. **Терапевтический диапазон** оценивается разницей между дозами, вызывающими терапевтический и токсический эффекты (рис. 1.5). **Терапевтический индекс** представляет отношение между дозой, приводящей к развитию токсических эффектов в 50% случаев, и дозой, вызывающей в 50% случаев желаемый эффект, то есть **LD_{50} /$ЕД_{50}$**. Например,

если токсическая доза в 5 раз больше, чем терапевтическая, индекс 5. Чем меньше индекс, тем уже терапевтический диапазон и с тем большей аккуратностью следует использовать этот препарат. Так, у барбитуратов он равен 2 или 3, а у транквилизаторов, как диазепам, 100. Следовательно, передозировка барбитуратов значительно более вероятна.

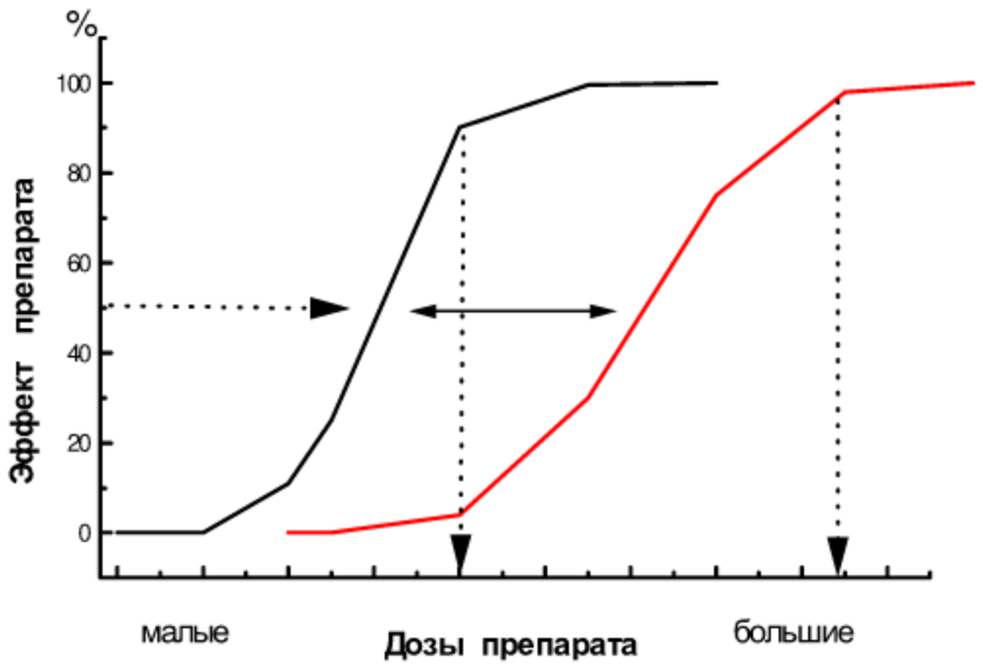


Рис.1.5. Кривые доза-эффект для двух препаратов или двух эффектов одного препарата. С их помощью можно, в первом варианте, сравнить силу и эффективность двух препаратов с помощью вертикальных пунктирных линий (см. объяснение в тексте), во втором — оценить терапевтический диапазон, его ширину обозначает ограниченная стрелками прямая между двумя кривыми доза-эффект

Различия в эффективности лекарственных препаратов зависят не только от их фармакокинетики. Во-первых, к одной и той же конечной цели можно придти разными путями. Так и происходит при применении препаратов, имеющих различные механизмы действия. Например, и морфин и аспирин оказывают болеутоляющее (аналгетическое) действие. Однако морфин действует через подавление активности нейронов ЦНС, которые вовлечены в восприятие болевой информации. Аспирин же уменьшает образование химических соединений, при участии которых происходит передача сигналов от поврежденных тканей нейронам, чувствительным к болевым сигналам. Поскольку мишени, на которые направлено действие препаратов сильно/принципиально отличаются, то при введении в одной и той же дозе морфин оказывает более выраженное действие, чем аспирин. Во-вторых, у разных веществ в разной степени выражена **аффинность** к местам их действия. **Аффинность** — способность молекул лекарственного

препарата связываться с молекулами-мишенями. Вещества с высокой аффинностью оказывают свое действие в меньших дозах, чем вещества с низкой аффинностью. Важно при этом иметь в виду, что, поскольку одно вещество обычно имеет не одно место действия, аффинность его к ним может различаться. В идеале лекарственный препарат должен иметь высокую аффинность к местам действия, обусловливающим лекарственный эффект, и низкую к связанным с побочными/токсическими эффектами.

Важным аспектом фармакотерапии, особенно психофармакотерапии, является **лекарственное взаимодействие**, поскольку очень часто пациенты принимают более одного препарата или начинают прием нового до того, как их организм очистился от принимаемого ранее лекарства. Прием более одного препарата одновременно очень осложняет понимание процессов, происходящих в организме, так как вещества могут влиять как на фармакокинетику друг друга, так и взаимодействовать на уровне механизмов их действия.

Лекарственное взаимодействие проявляется тем, что эффект одного препарата модифицируется присутствием другого препарата. Оно может выражаться снижением или усилением эффектов препаратов.

Если при одновременном введении веществ наблюдается такое усиления эффекта, которое не дает использование любого из них по отдельности, говорят о **синергизме** (то есть **содействии**) препаратов. Если при совместном применении с препаратом В максимальный эффект препарата А достигается при его использовании в меньших дозах, то есть его кривая доза-эффект сдвигается в сторону меньших значений, говорят о **потенцировании** веществом В действия вещества А. Например, алкоголь потенцирует действие снотворных и средств для наркоза.

Если при использовании комбинаций происходит ослабление или устранение эффектов препаратов, говорят об их **антагонизме**. При добавлении препарата В на кривой доза-эффект препарата А отмечается сдвиг в сторону б**о**льших доз. Например, противодействовать угнетающему действию алкоголя часто пытаются крепким кофе, оказывающим, как известно, стимулирующее действие.

На практике вопрос о лекарственном взаимодействии чрезвычайно важен. С одной стороны, это позволяет сделать терапию более эффективной. С другой, из-за него могут возникать серьезные проблемы. Так, вновь назначаемое лекарство может ослабить терапевтический эффект другого препарата. Иногда это может привести к развитию разного рода осложнений или даже смерти пациента. Сегодня во вкладыше к любому аптечному препарату обязательно имеется информация о его взаимодействии с другими часто назначаемыми препаратами.

Следует помнить, что лекарственное взаимодействие — это частный случай взаимодействия химических соединений в организме. Оно может

возникать и между лекарством, назначенным врачом, и другими веществами, которые принимаются без такого назначения, например, снотворные и алкоголь, алкоголь и наркотические вещества. Кроме того, сегодня хорошо известно, что на фармакокинетику ряда лекарственных препаратов существенно влияют некоторые компоненты пищи, в таком случае требуется соблюдение определенной диеты на время лечения.

Нежелательные эффекты лекарственных веществ

Выше уже упоминалось, что под нежелательными эффектами лекарственных веществ понимают любые проявления активности химического соединения, отличные от нужного, терапевтического, **основного** действия, ради получения которого и вводится это лекарство. К нежелательным эффектам относятся: **побочные** (ненужные в данный момент), которые могут быть иногда полезными, но чаще нежелательны; **токсические** (опасные) — связаны с серьезными нарушениями деятельности органов и физиологических систем; и **неспецифические** (аллергические) эффекты. Побочные эффекты возникают при использовании лекарств в дозах терапевтического диапазона. Токсические обычно развиваются из-за превышения доз или накопления (**кумуляции**) вещества или его активных метаболитов при повторных введениях. Аллергические реакции отмечаются независимо от дозы препарата. Чрезмерная реакция — **идиосинкразия**, обычно связана с генетически обусловленными изменениями активности ферментативных систем (энзимопатиями), участвующих в биотрансформации или в других реакциях организма на лекарственное вещество. Чаще всего нежелательные эффекты возникают у людей с дисфункцией почек, поскольку из-за этого происходит накопление веществ в организме.

Эффекты повторного приема препаратов

Хотя лекарства нередко принимают однократно, например, чтобы избавиться от головной боли, обычно фармакотерапия, тем более психофармакотерапия, проводится курсом, то есть в течение более или менее длительного времени с определенной частотой осуществляется повторное введение препарата. Нередко при этом его действие не остается постоянным.

Во многих случаях эффективность лекарств снижается, и для получения первоначального эффекта требуется все время увеличивать дозу или менять препарат. Тогда говорят о развитии **толерантности** (привыкания). Следует иметь в виду, что в то же время может формироваться еще и **перекрестная толерантность** — снижение чувствительности к веществам, сходным с вызвавшим привыкание. Иначе говоря, при развитии толерантности к какому-то препарату у человека может возникнуть толерантность и к другим определенным веществам, даже если он никогда их прежде не

принимал. Иногда развивается острая толерантность (**тахифилаксия**) — привыкание, возникающее очень быстро, возможно даже после первого приема вещества. Примером может служить кокаин, действие которого длится недолго. Когда выраженный эффект от начальной дозы начинает ослабевать, у человека появляется желание принять еще дозу. Однако обычно повторный прием той же дозы приносит гораздо меньшее удовольствие из-за развития острой толерантности.

Толерантность развивается при использовании самых разных лекарств (в частности, слабительных или гипотензивных), но особенно часто — при употреблении веществ, вызывающих **зависимость**. Например, при употреблении морфина или героина требуются все большие количества вещества для получения желаемого эффекта. Если такие препараты принимаются регулярно или в течение длительного времени, то при их отмене развивается **абстиненция** (синдром лишения). Симптомы этого состояния противоположны эффектам препарата, вызвавшего зависимость. Например, героин вызывает эйфорию, а его отмена приводит к дисфории (в том числе сильнейшей тревоге), героин вызывает запоры, его отмена — тошноту, спазмы и диарею, героин приводит к релаксации, а его отмена вызывает возбуждение (ажитацию).

Толерантность — очень сложный феномен. Она может развиваться к одним эффектам препарата, но не к другим. Иногда это может приводить к тяжелым последствиям. Так, барбитураты обладают не только успокаивающим, снотворным и противосудорожным действием, но еще и угнетают дыхание, поскольку тормозят активность нейронов дыхательного центра в мозге. При их повторном употреблении достаточно быстро формируется толерантность в отношении снотворного и эйфоризирующего действия, но не в отношении угнетения дыхания. Следовательно, если все б**о**льшие дозы будут использоваться для получения снотворного или эйфоризирующего эффектов (признак зависимости), существенно возрастает риск смертельного исхода из-за прекращения дыхания.

После длительного воздержания от приема препарата толерантность к нему не сохраняется, так что при возобновлении употребления вещества после достаточного перерыва к нему обнаруживается нормальная чувствительность. Именно это часто служит причиной смерти от передозировки среди наркозависимых, когда они после перерыва возвращаются к употреблению наркотика в дозе, которая была последней перед абстиненцией, то есть повышенной из-за толерантности.

Существует ряд гипотез, которые пытаются объяснить механизм развития толерантности, но пока ни одна из них не может охватить все стороны этого феномена. Среди наиболее популярных адаптационно-гомеостатическая гипотеза. Согласно ей, толерантность развивается как компенсаторная реакция организма на нарушение его устойчивого состояния

вводимыми химическими агентами. Эти реакции могут затрагивать как фармакокинетику препаратов, например, уменьшение всасывания или ускорение инактивации и выделения, так и механизмы их действия. Именно это противодействие со стороны организма приводит к тому, что для достижения первоначального эффекта требуется постоянно увеличивать количество вводимого препарата. Считают, что симптомы отмены (абстиненции) имеют те же механизмы. При резкой отмене препарата уже сами компенсаторные изменения в организме оказываются неуравновешенными действием вещества.

Существует точка зрения, согласно которой значительную роль в формировании толерантности играет обучение. Она основывается на любопытных данных о том, что привыкание развивается быстрее, если введение препарата постоянно осуществляется в одних и тех же условиях (помещение, окружающие люди, время и способ введения и др.), по сравнению с тем, как она развивается, если эти условия все время меняются.

Есть еще один феномен изменения чувствительности к действию препаратов. Это **сенситизация** (или **обратная толерантность**). В этих случаях при повторных введениях эффективность препарата становится все выше и выше. Сенситизация — противоположность толерантности, и наблюдается она значительно реже. Она характерна для употребления кокаина и марихуаны. Однако у одного и того же вещества в отношении одних эффектов может развиваться сенситизация, а в отношении других — толерантность. Например, повторный прием кокаина все больше и больше повышает риск развития двигательных нарушений и судорог, тогда как в отношении эйфоризирующего действия скорее наблюдается развитие толерантности. Сенситизация менее исследована, чем толерантность.

Индивидуальная чувствительность к лекарственным веществам и их переносимость значительно варьируют. Выше уже перечислялись факторы, влияющие на выраженность эффектов лекарственных средств, не раз отмечалось значение возраста, массы тела, генетических особенностей, общего состояния и прочих объединяемых в группу биологических факторов. Существенную роль в этом играют и другие, обозначаемые как психологические и социально-средовые факторы. Для психологов они представляют особый интерес. Изучение и обсуждение влияния этих факторов может вестись и ведется с двух точек зрения. С одной, индивидуум выступает объектом влияния, а с другой субъектом, от характеристик которого зависит результат в данном случае фармакологического воздействия. Первый подход выражается тезисом: «Правильный психологический подход к больному может существенно повысить эффектив-

ность медикаментозного лечения» (Э. Б. Арушанян, 2005). При этом в первую очередь обсуждается роль врача («Плох тот врач, после визита к которому больному не стало легче»), близких и знакомых, средств массовой информации и пр., а также различных внешних (не фармакологических) характеристик лекарств. Исследований влияния этих факторов проведено немало. Вопрос же о том, как психологические (личностные) особенности человека влияют на эффекты лекарственных средств, исследован значительно меньше, очевидно, в силу своей сложности. Тем не менее, появляются данные, которые свидетельствуют, например, о том, что стресспротективное действие алкоголя, ради которого люди издревле его и употребляют, более выражено у агрессивных, импульсивных, экстравертивных людей. Такая характеристика как «потребность в изменяющихся, новых и сложных ощущениях и переживаниях и готовность идти на физический и социальный риск в поиске таких ощущений» — **sensation seeking** (термин ввел M. Zuckerman в 1979 г.), связана со склонностью к употреблению алкоголя и наркотиков, а кроме того, с разнообразием используемых веществ. Предполагают, что это объясняется большей чувствительностью таких индивидов к приятным эффектам употребляемых средств. Безусловно, частью личности является и жизненный опыт, в данном случае, опыт предыдущего использования химического вещества. Этот опыт, а также сведения, полученные из других источников (знакомые, телевидение, литература и пр.) формирует определенные ожидания человека от приема лекарства. Роль лекарственного ожидания продемонстрирована в отношении выраженности эффектов алкоголя. При использовании в качестве плацебо (о нем см. ниже) безалкогольных напитков было показано, что знание об эффектах алкоголя и их ожидание в значительной степени определяет, как человек ведет себя, когда пьет. В некоторых случаях влияние этого фактора превышает само фармакологическое действие алкоголя. Так, под влиянием инструкции происходило нарушение двигательных навыков при приеме малых и средних доз алкоголя, обычно не вызывающих таких нарушений. Еще один пример. Показано, что при употреблении марихуаны люди, ожидающие мягкого релаксирующего действия, переживают его чаще, чем те, кто боится потерять контроль над своим поведением. Высказывается любопытное предположение о том, что новые потребители марихуаны выучиваются окружающими, которые имеют соответствующий опыт, как реагировать на интоксикацию, получая удовольствие и игнорируя неприятные ощущения. Однако влиянию окружающих поддаются только эффекты малых, но не больших доз наркотика. Этот пример демонстрирует также роль средовых факторов. Показано, что обстановка, в которой происходит прием веществ, оказывает особо выраженное влияние на эффекты алкоголя, марихуаны и галлюциногенов.

Плацебо-эффект

При исследовании лекарственных веществ для вычленения собственно фармакологического их действия введен термин **плацебо-эффект**. Как указывает И. П. Лапин в своей книге «Плацебо и терапия» (2000), определений термину плацебо существует много. Он приводит одно из них: «Плацебо — любой компонент лечения, который намеренно используется ввиду его неспецифического, психологического или психофизиологического действия или который используют ради его ожидаемого, но неизвестного больному и врачующему, направленного неспецифического влияния на больного, симптом или болезнь». Соответственно автор определяет плацебо-эффект как «любые изменения, происходящие с человеком после приема (инъекции, втирания мази и пр.) плацебо, процедуры, имитирующей ту или иную лечебную методику (физиотерапия, психотерапия)». Здесь следует добавить и подчеркнуть, что плацебо-эффект наблюдается не только у больных и в клиническом контексте, но и в условиях эксперимента у здоровых лиц.

Использование плацебо уже давно стало обязательным условием при исследованиях эффективности любого лекарственного соединения. Это объясняется тем, что плацебо-эффект, по-видимому, суммирует влияние всего многообразия факторов, упомянутых выше и многих других, которые существенно сказываются на индивидуальном восприятии действия лекарств и результатах фармакотерапии. Достаточно упомянуть, вновь сославшись на И. П. Лапина, о том, что в 30–35% случаев лечения наблюдается положительный плацебо-эффект, то есть улучшение состояния больных в ответ на плацебо независимо от вида заболевания (соматического или психического), а при психических расстройствах он и вовсе может составлять до 60%! Положительный плацебо-эффект сопровождается положительными изменениями объективно регистрируемых показателей, например, ЭКГ или снижением частоты судорожных приступов, и может сохраняться в течение длительного времени (не дни, а, по крайней мере, месяцы).

Не менее выраженным может быть и отрицательный плацебо-эффект, когда в ответ на введение абсолютно индифферентного вещества у пациента возникают неприятные ощущения и эффекты вплоть до токсических. У некоторых людей эти реакции удивительно постоянны. Отрицательный плацебо-эффект позволяет вычленить и оценить выраженность истинных побочных эффектов лекарственных препаратов, проходящих клинические испытания. В ряде случаев отмечается смешанный тип реагирования на плацебо (микст плацебо-эффект), когда у человека происходит улучшение одних симптомов, но ухудшение других или появление новых.

Хотя, естественно, бывают люди, у которых в конкретном исследовании не наблюдается никаких реакций на плацебо, однако наличие плацебо-эффекта и его направленность могут меняться в разные дни у одного и того же человека. Множество факторов влияют на этот феномен: личность врача (его возраст, внешний вид, манера поведения, отношение к пациенту) и отношение пациента к нему, лекарственное ожидание (см. выше), цвет, размер, вкус лекарства, его цена и производитель (отечественное или импортное), название, информация, содержащаяся во вкладыше и др. Все они рассматриваются и анализируются И. П. Лапиным в его книге «Плацебо и терапия», ее мы и рекомендуем для подробного ознакомления с темой «из первых рук».

Плацебо-эффект не стоит недооценивать. Считать, что ему подвержены только неуравновешенные, легко внушаемые люди, значит, слишком упрощать ситуацию. И. П. Лапин писал: «Плацебо-эффект настолько присущ человеку, что его можно исключить только путем наркоза или сна». Исследования последних лет свидетельствуют, что это врожденный (генуинный) сложный психобиологический феномен, проявляющийся в любой ситуации, связанной с лечением. Он зависит от того, как плацебо-вмешательство воспринимается индивидом в конкретной ситуации, и представлен изменениями не только в поведении человека, но и на нейрофизиологическом, биохимическом и клеточном уровнях. Сегодня плацебо-эффект рассматривают как мобилизацию собственных ресурсов организма в определенных условиях и в ответ на получаемые извне сигналы. Практически, как проявление самоисцеления.

Еще один очень важный аспект плацебо-реакций, о котором следует помнить не только специалистам, но и широким слоям населения, связан с ноцебо-эффектом — «злобным двойником плацебо-эффекта». Так образно назвал его один из наиболее авторитетных современных исследователей в этой области итальянский ученый Фабрицио Бенедетти (Benedetti F.). Ноцебо — смысловая противоположность плацебо. Под воздействием ноцебо у человека развиваются неприятные переживания или даже опасные для жизни и здоровья последствия. По этическим причинам экспериментальные исследования ноцебо-эффекта практически не проводятся, и его субстратные основы изучены недостаточно. Тем не менее, немногочисленные наблюдения, полученные в строго контролируемых условиях, показывают, что у людей, выслушивающих неприятные высказывания, повышается уровень тревоги, а это приводит к повышению болевой чувствительности. Не зря статья, описывающая эти наблюдения, названа «Когда слова ранят..». Сообщают, что негативные сентенции усиливают и симптомы паркинсонизма, ухудшая течение заболевания и результаты его терапии. Еще

одна крайне непростая ситуация связана с ноцебо-вмешательством и касается морально-этических вопросов медицины и психологии. Речь идет о вынесении пациенту тяжелого диагноза. Нужно ли уведомлять его об этом? Однозначного ответа на этот вопрос нет. Однако на память приходят слова Мэтта Ридли о том, что объявление пациенту смертельного диагноза без предложения соответствующего лечения — путевка в ад![1] (Ридли М., 2008).

Сегодня есть все основания полагать, что главную роль в реализации плацебо-эффектов играет префронтальная кора: он отсутствует у больных, страдающих болезнью Альцгеймера, и не наблюдается в экспериментах с использованием повторной транскраниальной магнитной стимуляции у здоровых добровольцев. А ведь именно эту часть ЦНС связывают с предвидением, планированием и ожиданием желаемых результатов нашей деятельности или взаимоотношения со средой! По мнению Ф. Бенедетти, именно префронтальная кора стоит во главе сложнейшей «эндогенной системы здравоохранения», которая и обеспечивает защиту организма через процессы, направленные на самоисцеление, и проявляющиеся в виде плацебо-эффектов. Поскольку мобилизация этой системы имеет место и при применении терапевтических средств, обладающих специфической активностью, терапевтический эффект **всегда** складывается из плацебо-эффекта и результата действия активного агента.

ВОПРОСЫ ДЛЯ САМОПРОВЕРКИ

1. Что такое лекарство? Что такое психотропное средство?
2. Зависит ли эффект химического вещества от способа его введения?
3. Как эффект препарата зависит от его дозы?
4. С чем связана индивидуальная чувствительность и переносимость лекарственных препаратов?
5. От чего зависит и как оценивается длительность действия лекарственных препаратов?
6. Что такое лекарственное взаимодействие? Что лежит в его основе?
7. Приведите пример влияния алиментарного фактора на эффекты лекарственных средств?
8. Что такое плацебо-эффект? Какова его роль при оценке действия психотропных средств?

[1] Ридли М. Геном. — Эксмо, 2008. — 432 с.

При подготовке темы использованы следующие источники:

1. Арушанян Э. Б. Факторы, влияющие на действие лекарственных веществ. — Ставрополь, 2005. — 223 с.
2. Кенунен О. Г. Памяти Изяслава Петровича Лапина. Несколько слов о феномене плацебо [Электронный ресурс] // Медицинская психология в России: электрон. науч. журн. 2013. № 4 (21). — URL: http://mprj.ru
3. Козловский В. Л. Основы адекватного применения препаратов в психиатрии. Обозрение психиатрии и медицинской психологии имени В. М. Бехтерева. 2004. № 4. С. 3–4.
4. Лапин И. П. Плацебо и терапия. — СПб.: Лань, 2000. — 224 с.
5. Фармакология: Учебное пособие / Под ред. И. В. Марковой и В. Н. Саляева. — М.: Медицина, 1988. — 272 с.
6. Харкевич Д. А. Фармакология. — М.: Медицина, 1980. — 455 с.
7. Johanson Ch.-E. Biochemical mechanisms and pharmacological principles of drug action // Psychopharmncology: Basic Mechanisms and Applied Interventions / Ed. by J. Grabowski and G. R. VandenBos. — Washington, DC, US: American Psychological Association, 1992. — 207 p.
8. Maisto S. A., Galizio M., Connors G. J. Drug Use and Abuse. Thomson Wadsworth. 2008. 484 p.

Тема 2

НЕЙРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ПСИХОТРОПНОГО ДЕЙСТВИЯ

Структурная организация нервной системы
Строение нейрона и электрические процессы в нервной системе
Механизм развития потенциала действия
Механизм синаптической передачи. Химический синапс
Нейромедиаторы и их классификация

Психофармакология изучает эффекты и механизмы действия химических соединений, оказывающих влияния на психические процессы. На протяжении тысячелетий человечество ведет спор о природе психики. Не стихает он и сегодня, несмотря на весомые свидетельства ее теснейшей связи со сложным материальным субстратом — мозгом. На это прямо указывают данные бурно развивающихся в последние два десятилетия нейронаук. Психофармакология — одна из них. С помощью химических веществ, обладающих психотропной активностью, можно существенно изменить восприятие, повлиять на эмоциональное состояние и когнитивные процессы. Внедрение хлорпромазина в клиническую практику произвело революцию в психиатрии, а рождение психофармакологии считают одним из самых выдающихся достижений науки в XX в.

Как уже упоминалось выше, механизмы действия психотропных средств остаются пока не до конца изученными. Но все вещества этой группы так или иначе влияют на межнейрональную коммуникацию в мозге. Чтобы понять, как это происходит, необходимо вспомнить основы морфофункциональной организации нервной системы и процесс синаптической передачи.

Нервная система — это грандиозная сеть, плотно покрывающая и пронизывающая тело человека или животного. Ее вездесущность — одна из основных характеристик, обусловливающих исполнение ею роли главной интегрирующей системы организма. Кроме того, нервную систему отличает централизация, иерархичность организации, специализация ее частей и очень выраженная пластичность. Обеспечивая целостность ор-

ганизма и его связь с окружающей средой, мозг инициирует и организует адекватное поведение в постоянно изменяющемся мире.

Нервную систему принято делить на центральную (ЦНС — головной и спинной мозг) и периферическую (ПНС — остальная часть нервной сети). Морфологически головной мозг подразделяют на пять основных отделов: продолговатый, задний, средний, промежуточный и конечный, а ПНС на соматическую и вегетативную. Функционально части нервной системы объединяют в сенсорные, моторные и интегративные системы. Последние включают структуры мозга, привлекающие особый интерес психофармакологов. Это лимбическая система и ретикулярная формация ствола мозга. Первую связывают с формированием эмоциональных реакций и памяти. Ее основными составляющими являются поясная извилина коры мозга, гиппокамп, амигдалярный комплекс и гипоталамус. Вторая оказывает неспецифические активирующие влияния на мозг и содержит в своем составе медиаторноспецифичные ядра (скопления нейронов в мозге). На них мы ниже остановимся подробнее (рис. 2.1).

Нервная ткань состоит из нейронов и клеток глии. Основной структурно-функциональной единицей нервной ткани является нейрон. В мозге человека насчитывают огромное их количество (10^{11}–10^{12}). Нейроны — отростчатые клетки (рис. 2.2). От их тела отходит аксон и от одного до множества ветвящихся дендритов. Функциональная роль этих отростков различна. Обычно дендриты принимают информацию от других нейронов, а аксон проводит возникший в области тела импульс и передает его на клетки-мишени (это могут быть как нейроны, так и клетки других тканей).

Среди многочисленных специализированных клеток организма многоклеточных нейроны выделяются не только своим многообразием, но и особенностью выполняемой функции. Можно сказать, что они в отличие от клеток других тканей не делают ничего, а только общаются между собой и посылают сигналы другим клеткам. Это общение происходит на языке нервного импульса. В его генерации и проведении главную роль играет мембрана нейрона.

Клеточная мембрана (рис. 2.3) имеет сложное строение. Согласно общепризнанной сегодня жидко-мозаичной модели, основу ее составляет двойной слой (бислой) фосфолипидных молекул (липиды, имеющие в составе молекулы фосфатные группы PO_3). Их неполярные участки (хвосты), обращенные друг к другу, составляют гидрофобную внутреннюю часть, а полярные головки образуют внутреннюю и наружную гидрофильные поверхности. С липидным бислоем толщиной 4–5 нм, связаны белковые молекулы, которые «плавают» в липидах. Интегральные белковые молекулы, пронизывающие мембрану насквозь, контактируют как с клеточным содержимым, так и с внеклеточным окружением. Часто они имеют углеводные

хвосты, выступающие во внеклеточную среду. Внутри клетки контактируют с внутриклеточными структурами. Периферические белки покрывают мембрану и связаны с ней менее прочно.

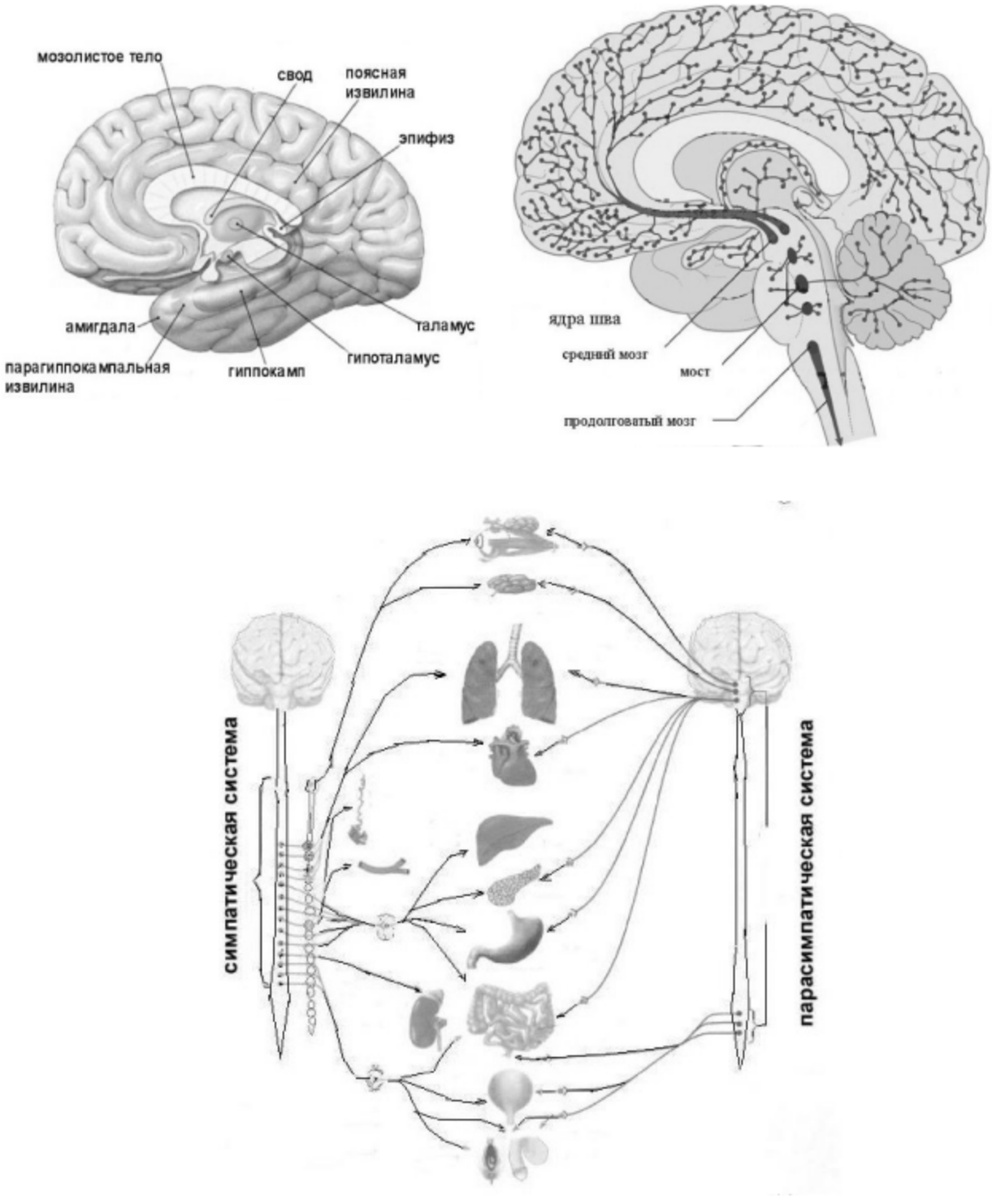


Рис.2.1. Части мозга, входящие в состав лимбической системы, диффузные модулирующие медиаторноспецифичные ядра ретикулярной формации ствола мозга и периферическая нервная система

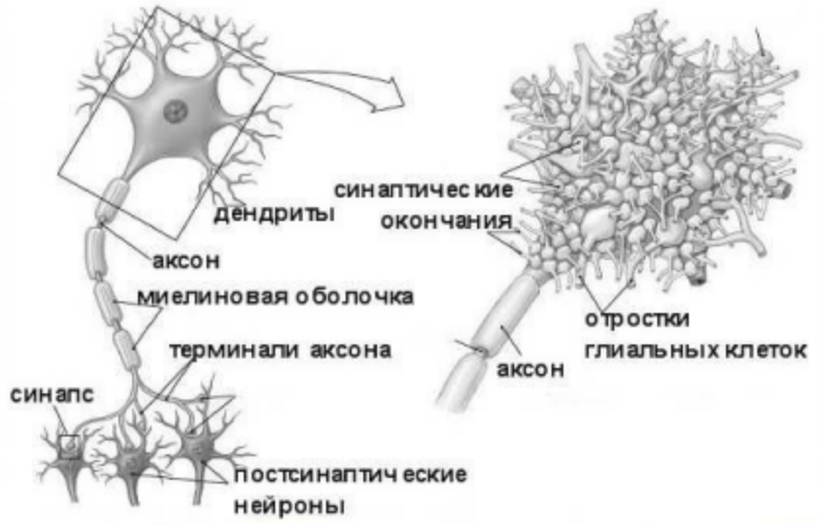


Рис.2.2. Строение нейрона и его синаптические контакты

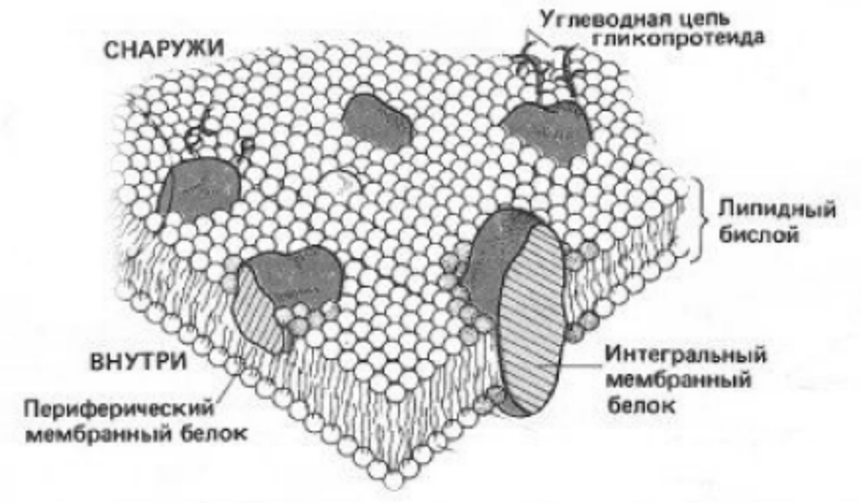


Рис.2.3. Строение биологической мембраны

Благодаря такому строению биологические мембраны являются идеальным барьером, разделяющим две водные среды: внутриклеточную и окружающую, внеклеточную. Они избирательно проницаемы для молекул и заряженных частиц (ионов), поэтому говорят о полупроницаемости клеточной мембраны. Через нее хорошо проходят жирорастворимые и плохо или совсем не проходят вода и растворимые в ней вещества. Однако клетка нуждается в постоянном поступлении питательных веществ и освобождении от ненужных ей соединений. Это оказывается возможным за счет входящих в состав мембраны белков. Мембранные белки образуют:

1) каналы (поры) для прохождения маленьких заряженных частиц (ионов) сквозь мембрану;

2) рецепторы, взаимодействие которых с веществами окружающей среды приводит к изменению проницаемости мембраны за счет открывания ионных каналов или изменению метаболизма клетки;

3) транспортеры, которые переносят небольшие молекулы и ионы через мембрану. Этот перенос может идти пассивно, по градиенту концентраций, то есть из области с высоким содержанием вещества в область с низким его содержанием. Тогда говорят об облегченной диффузии. Он не требует затраты энергии.

Из числа транспортных белков в отдельную группу выделяют

4) помпы (насосы), которые активно переносят через мембрану заряженные частицы против градиента концентрации. Это требует затраты энергии. Впечатляет: 40% энергии, которую производит организм, идет на поддержание работы Na^+/ K^+ помпы в его клетках, а в мозге эта величина превышает 60%!

Из-за полупроницаемости клеточной мембраны ее внутренняя поверхность оказывается отрицательно заряженной относительно внешней поверхности. Так, если к живой клетке подвести два микроэлектрода и один установить на ее внешней поверхности, а второй, пройдя мембрану насквозь, на внутренней, будет регистрироваться разность потенциалов. У разных клеток величина потенциала различна. Для нейрона, условно находящегося в состоянии покоя, эта разница составляет примерно 70 мВ. Потенциал так и называется, **потенциал покоя (ПП)**. Он является обязательным условием работы нейрона, а следовательно, и мозга в целом. Когда клетка утрачивает способность поддерживать мембранный потенциал, она погибает.

Возникновение потенциала покоя обусловлено несколькими обстоятельствами.

1) Ионы, с которыми в первую очередь связаны электрические процессы в живых тканях — Na^+, K^+, Ca^{2+} и Cl^-, неодинаково распределены между внутриклеточной и внеклеточной жидкостями. Снаружи клетки находится в 15–20 раз больше Na^+ и Cl^- и в 10 тысяч раз больше Ca^{2+}. Внутри клетки примерно в 20–30 раз больше K^+. Поддерживаются такие асимметричные концентрации постоянной работой мембранных белков — ионных насосов (рис. 2.4 б), таких как (Na^+/K^+)-АТФаза. Она обменивает за один цикл 3 иона Na на два иона K.

Постоянно работает и кальциевая помпа, удаляя его из клетки. Кроме того, внутри клетки Ca^{2+} активно связывается внутриклеточными органеллами (митохондриями и эндоплазматической сетью), что дополнительно снижает его концентрацию в цитоплазме.

2) Билипидный слой мембраны непроницаем для ионов. Но в мембране есть ионные каналы, образованные белковыми молекулами. Они-то и позволяют соответствующим заряженным частицам преодолевать мембранный барьер. Когда такая возможность появляется, возникает движение ионов через мембрану, которое обусловлено диффузией и электрическим

взаимодействием этих частиц. Na^+, Ca^{2+} и Cl^- направляются внутрь клетки, а K^+ из нее (рис. 2.4 а). В состоянии покоя мембрана нейрона в 40 раз более проницаема для K^+. Уходя из нейрона, он уносит с собой положительный заряд, способствуя поляризации мембраны.

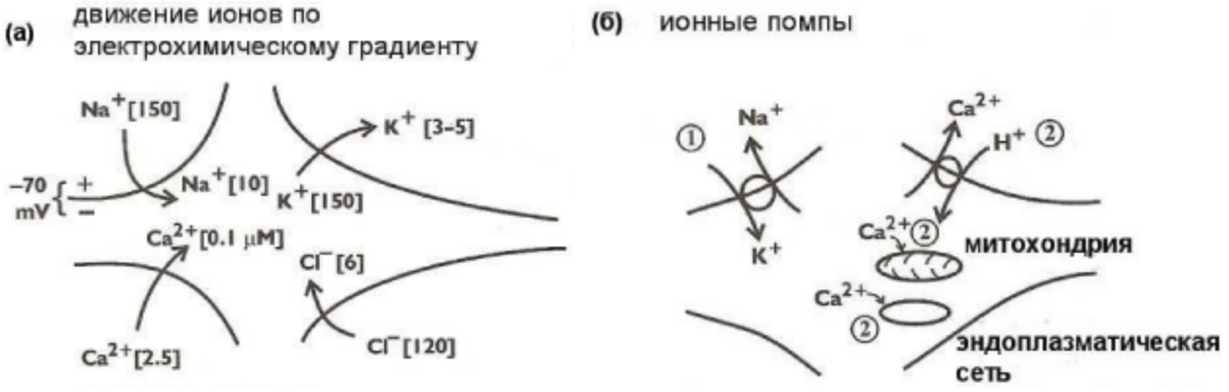


Рис.2.4. Работа мембранных белков. (а) Соотношение концентраций и направление движения ионов через клеточную мембрану; (б) активный перенос ионов через мембрану ионными насосами

3) Внутри клетки существует большое количество крупных органических молекул, которые в цитоплазме находятся в виде анионов (отрицательно заряженных частиц). Они скапливаются у мембраны, стремясь по законам диффузии наружу, однако из-за своих размеров сделать этого не могут.

4) Толщина мембраны (5 нм) достаточно мала, чтобы не препятствовать электростатическим взаимодействиям ионов. В результате на наружной поверхности клетки скапливаются положительно заряженные частицы, в первую очередь Na^+. Мембрана оказывается **поляризованной**.

Таким образом, в области клеточной мембраны создаются градиенты (разности) концентраций химических веществ и электрических зарядов между ее внутренней и наружной поверхностями. Вместе эти два фактора создают **электрохимический градиент**, который подчиняет своему влиянию поведение заряженных частиц (рис. 2.4 а). Крупные органические анионы по градиенту концентрации и электрическому градиенту стремятся выйти из клетки, но не могут, поскольку слишком велики. Ионы Na^+ и Ca^{2+} стремятся внутрь клетки и по химическому, и по электрическому градиентам. Ионы K^+ движутся по градиенту концентрации наружу, но их движение несколько ограничивает отрицательный заряд мембраны. Ионы Cl^- стремятся внутрь по химическому градиенту, но отталкиваются электрическим зарядом мембраны. В результате этих сложных взаимовлияний в отсутствие функциональной активности формируется потенциал покоя, а при изменении под влиянием различных факторов проницаемости мембраны через нее возникает ток заряженных частиц. Если увеличивается прони-

цаемость для Na^+ или Ca^{2+}, отрицательный заряд мембраны уменьшается, сдвигаясь в сторону нуля. Говорят о развитии **деполяризации** мембраны. Если повысится проницаемость для Cl^- или K^+, заряд мембраны станет еще более отрицательным. Произойдет ее **гиперполяризация**.

Нейроны относятся к возбудимым клеткам. Это означает, что в ответ на внешнее воздействие нейрон может резко изменять свой внутренний заряд с отрицательного на положительный. В это время генерируется электрический разряд, который называется **потенциалом действия (ПД), распространяющимся потенциалом**, или **спайком**. Это и есть нервный импульс, с помощью которого нейроны общаются друг с другом или с другими клетками организма.

Механизм развития ПД (см. рис. 2.5) заключается в следующем. В результате какого-то внешнего воздействия изменяется конформация белков, составляющих Na^+-каналы, из-за чего проницаемость мембраны для ионов Na^+ увеличивается. Они устремляются внутрь нейрона, уменьшая тем самым отрицательный заряд его мембраны. Если сила/продолжительность воздействия невелика, выраженность деполяризации будет незначительной. В этом случае фиксируется **местный** (локальный) **потенциал (МП)**. Вскоре после этого, благодаря работе Na^+/K^+-помпы, восстановится исходное значение ПП. Если же воздействие достаточно сильное или продолжительное, происходит более выраженная деполяризация. По достижении определенной величины заряда мембраны (порога возбуждения, примерно 55 мВ) открываются сразу много натриевых каналов, составленных белками, изменение конформации которых возникает при изменении заряда мембраны (потенциалзависимые каналы). При этом поток ионов Na^+ внутрь клетки резко возрастает. Заряд мембраны из отрицательного переходит в положительный (**овершут**), достигая значений +20 — +40 мВ. В этот момент Na^+-каналы инактивируются, то есть они закрываются, но для того, чтобы они вновь перешли в состояние покоя и обрели способность открываться, требуется определенное время. При изменении заряда мембраны во время развития ПД открываются не только Na^+-каналы, изменяется проницаемость и для других ионов. В первую очередь для K^+ и Ca^{2+}. В это время ионы K^+ начинают активнее выходить из клетки, способствуя **реполяризации** (восстановлению отрицательного заряда) мембраны. Этот процесс проходит кратковременную фазу гиперполяризации, когда отрицательный заряд мембраны превосходит потенциал покоя. В течение этого времени нейрон не может генерировать новый ПД. Это **фаза абсолютной рефрактерности**. Она связана с тем, что в это время почти все Na^+-каналы находятся в состоянии инактивации и не реагируют на окружающие изменения. Кроме того, у наружной поверхности мембраны ненадолго повышается концентрация ионов K^+, вышедших из нейрона. Это тоже способствует увеличению мембранного потенциала. Затем следует фаза

относительной рефрактерности, когда нейрон отвечает генерацией спайка только на стимулы большей силы. В это время постепенно все больше и больше Na^+-каналов возвращаются в исходное состояние, восстанавливая способность открываться в ответ на раздражитель. А избыточные ионы K^+ поглощаются расположенными рядом астроцитами и самими нейронами. Постепенно работа Na^+/K^+-насоса восстанавливает потенциал покоя, характерный для данного нейрона.

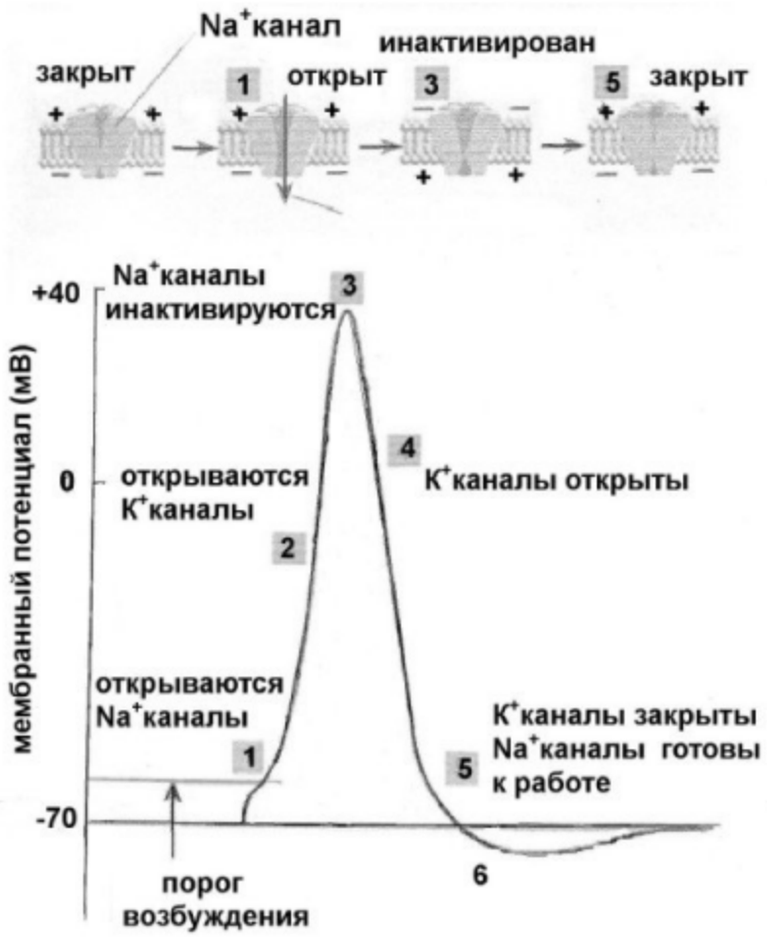


Рис. 2.5. Развитие потенциала действия и состояние Na^+-каналов:
1 — Na^+-каналы открыты, Na^+ входит в клетку, развивается деполяризация мембраны; 2 — K^+-каналы открылись, K^+ начинает выходить из клетки;
3 — овершут, Na^+-каналы инактивированы, Na^+ не может больше входить в клетку;
4 — K^+ продолжает выходить из клетки, идет реполяризация мембраны;
5 — K^+-каналы закрылись, Na^+-каналы закрыты, но начинают переходить в состояние готовности к активации; 6 — гиперполяризация мембраны; постепенно избыточный K^+ снаружи мембраны удаляется, восстанавливается потенциал покоя. Пока Na^+-каналы инактивированы, нейрон не может генерировать ПД — состояние абсолютной рефрактерности; когда часть Na^+-каналов переходит в состояние готовности к активации, нейрон может отвечать генерацией ПД на стимулы большей интенсивности — фаза относительной рефрактерности
(Перерисовано с Carlson N. R. Foundations of physiological psychology — 5th ed. 2002, Pearson Education, Inc)

Длительность потенциала действия составляет 1–3 мс. Все нейроны генерируют потенциалы, подчиняясь закону все-или-ничего. Это означает, что величина и продолжительность ПД у отдельного нейрона одинакова, независимо от силы раздражителя. А максимальная частота, с которой нейрон может генерировать ПД в ответ на очень интенсивный или короткий и частый стимул, составляет 1 000 в секунду. Информация, передаваемая нейронами, кодируется частотой разрядов и характером их последовательностей (паттернов).

Итак, в формировании мембранных потенциалов (ПП, ПД, МП и др.) и электрических явлений в нервной ткани первостепенную роль играют **ионные каналы** (рис. 2.6). Это не просто «дырки» в мембране, через которые могут проходить заряженные частицы. Они характеризуются двумя важнейшими особенностями. Во-первых, им присуща селективность. Во-вторых, они открываются и закрываются в ответ на раздражитель (рис. 2.7).

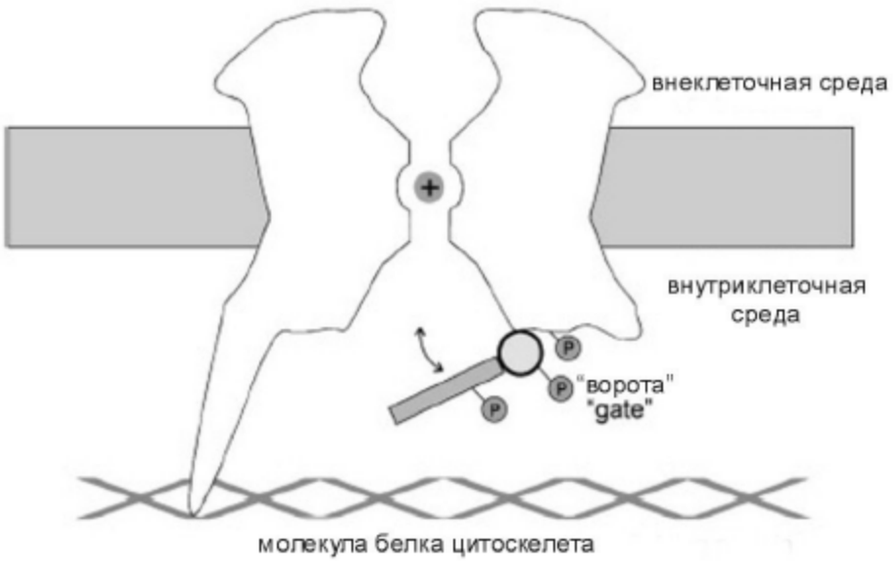


Рис.2.6. Схема строения типичного ионного канал.
Узкая часть трансмембранного участка служит фильтром,
пропускающим только определенные ионы. Внутриклеточная часть связана
с белками цитоскелета. «Ворота» открываются, пропуская ионы,
и закрываются, блокируя их поступление в клетку
(Взято из B. Alexander Yi and Lily Y. Jan. Ion Channels. In: Encyclopedia
of the Human Brain. V.2. 2002, Elsevier Science. pp 599–615).

Выше уже упоминалось, что ионные каналы — это сложные интегральные белки. Они состоят из нескольких субъединиц, окружающих заполненную жидкостью пору в мембране. В их составе имеются гидрофобные участки, которые встроены в билипидный матрикс мембраны и

пересекают ее (трансмембранные участки), и гидрофильные части (хвосты), выступающие внутрь клетки и во внеклеточную среду. За счет внутриклеточных хвостов происходит соединение белка с цитоскелетом нейрона и его фиксация в определенном месте мембраны, а также взаимодействие с цитоплазматическими ферментами. Выступающий наружу участок часто представлен углеводными цепочками («углеводные хвосты»). Здесь осуществляется взаимодействие с внеклеточной средой. Оно и запускает изменения пространственного строения (конформации) белковой молекулы, в результате которого открывается пора в мембране. В этом случае говорят, что происходит активация канала.

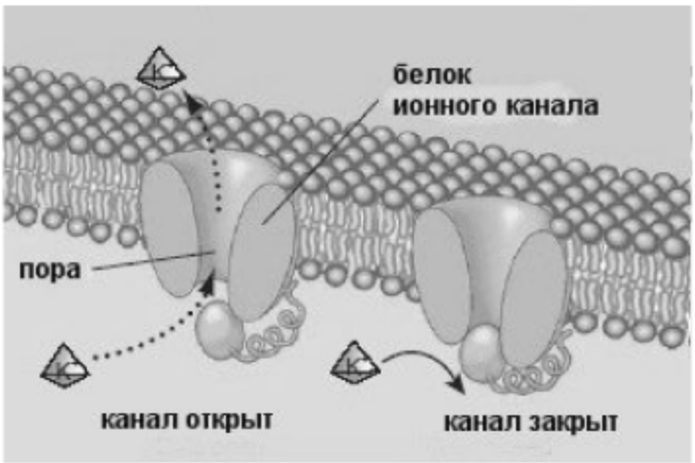


Рис.2.7. Ионный канал.
При его активации открывается пора, через которую из клетки выходят K^+

Одни ионные каналы имеют два функциональных состояния: активации — открыт и пропускает ионы, и деактивации — закрыт, то есть канал работает по схеме открыт — закрыт (О-З). У других каналов есть еще одно состояние. После активации они закрываются, но не могут в течение некоторого времени вновь открыться. Они инактивированы. Такие каналы работаю по схеме О-И-З. Примером могут служить упоминавшиеся при описании развития ПД потенциалзависимые Na^+-каналы. С состоянием инактивации этих каналов связаны фаза абсолютной рефрактерности, а также декларированная еще С. Рамон-и-Кахалем направленность распространения нервного импульса в нейроне: от дендритов к телу и далее по аксону только в нисходящем направлении. Это происходит из-за рефрактерности вышележащих участков мембраны.

Ионные каналы могут быть селективными и неселективными. Селективные избирательно пропускают определенные ионы, например, Na^+-каналы, K^+-каналы и т. д. Неселективные пропускают два или больше разноименных ионов, например, катионные каналы пропускают все

положительно заряженные частицы. Селективность обусловлена размером поры и химическим строением трансмембранных участков. Однако даже каналы для одних и тех же ионов могут отличаться своими характеристиками и функциональным назначением. На сегодня описано более 75 различных ионных каналов, но считают, что их значительно больше.

Конформационные изменения белков, приводящие к открыванию поры в мембране, могут вызывать различные по природе воздействия. В соответствии с их видами названы группы ионных каналов.

Лигандзависимые каналы — открываются в результате взаимодействия их внеклеточной части с химическим веществом (лигандом). Эти каналы чаще называют медиаторными рецепторами (см. ниже).

Потенциалзависимые каналы — изменение их конформации возникает в ответ на изменение заряда мембраны и обусловлено, как считают, химическим строением трансмембранных участков белковых субъединиц. Вновь вспомним потенциалзависимые Na^+-каналы. Их роль в генерации ПД для нервной системы исключительна. Но у некоторых видов беспозвоночных ее исполняют Ca^{2+}-каналы. Они же имеют ключевое значение для выделения медиатора при синаптической передаче (см. ниже). Каждый Na^+-канал может пропустить около 100 млн. ионов за секунду. Общее количество этих каналов огромно[1]. Но они неодинаково распределены по мембране нейрона. Их плотность особенно высока в области аксонного холмика, где и происходит генерация ПД, а также в перехватах Ранвье миелинизированных аксонов, что обеспечивает сальтаторное проведение нервного импульса.

Механочувствительные ионные каналы — пора в мембране открывается в результате механического воздействия на внеклеточные части белка. Примером может служить один из механизмов тактильной рецепции. При механическом воздействии на кожу происходит смещение ее слоев, между клетками которых распределены чувствительные нервные окончания. При этом их цитоплазматическая мембрана растягивается. Растягиваются и внеклеточные хвосты молекул ионных каналов мембраны. В результате открывается пора, ионы Na входят внутрь и деполяризуют участок мембраны. Так генерируется рецепторный потенциал, благодаря чему в мозг отправляется сигнал о внешнем воздействии на данный участок поверхности тела.

Нарушения или изменения работы ионных каналов лежат в основе различных патологических состояний и действия фармакологических средств. В качестве примера можно привести судорожные припадки и ме-

---

[1] Так, на 1 мкм^2 (10^{-6} мм ^{2}) поверхности мембраны гигантского аксона кальмара приходится от 100 до 600 Na^+- каналов.

ханизмы действия противосудорожных средств, лекарства, применяемые в кардиологии, и местную анестезию. Судороги — это результат неконтролируемого синхронизированного возбуждения, охватывающего значительные участки мозга. Известно, что у детей нередко при повышении температуры развиваются так называемые гипертермические судороги. Сегодня установлено, что предрасположенность к ним связана с генетической мутацией, в результате которой происходит замена все лишь одной аминокислоты во внеклеточном участке одного из видов Na^+-каналов. Этого оказывается достаточно для замедления перехода канала в состояние инактивации и увеличения продолжительности ПД. На уровне целого организма это приводит к повышению чувствительности ребенка к подъему температуры тела.

Отравляющее действие многих природных токсинов связано с их влиянием на Na^+- и Ca^{2+}-каналы. Одни из них препятствуют активации каналов, «закупоривая» их, другие, напротив, увеличивают ее продолжительность. Такими соединениями «вооружены» скорпионы, некоторые виды рыб и моллюсков (между прочим, употребляемые человеком в пищу и иногда вызывающие, что не удивительно, серьезные отравления), лягушек, а также растений (лилии и аконит). Что происходит, когда Na^+-каналы активированы сверх меры, описано выше. При их выключении (блокируется ли пора канала или удлиняется фаза инактивации) прекращается генерация ПД, а следовательно, и передача информации по нейронным сетям. Такое действие не менее опасно. Однако именно на нем основано использование в медицине местной анестезии, знакомой каждому по визитам к стоматологу. Анестезия — это отсутствие всякой чувствительности, а не только болевой. Местной ее называют потому, что препараты в небольших дозах вводят прямо в ткани того места, где требуется выключить чувствительность. Первым примененным в клинической практике местным анестетиком стал кокаин. Его анестезирующее действие было выявлено немецким химиком Альбертом Ниманом, который в 1860 г., выделив алкалоид из листьев коки (кустарника, произрастающего в Южной Америке), попробовал его на вкус и сразу почувствовал, что его язык онемел. Данный эффект кокаина и синтезированных позднее для его замены местных анестетиков обусловлен тем, что они выключают из работы Na^+-каналы, закрывая пору в мембране и препятствуя тем самым проникновению через нее ионов натрия.

Синаптическая передача

Нейрон — морфофункциональная единица нервной системы. Это означает, что нервная сеть состоит из находящихся в очень тесном контакте, но отдельных звеньев. Нейроны и их отростки никогда не сливаются, как,

например, это происходит с мышечными клетками. Их всегда отделяет некоторое расстояние. Оно чрезвычайно мало. Поэтому неудивительно, что этот принципиальный для психофармакологии момент в течение более полувека был предметом горячего спора между двумя научными лагерями, возглавляемыми выдающимися морфологами Камилло Гольджи и Сантьяго Рамон-и-Кахалем. Только в конце 1950-х гг. с использованием электронного микроскопа было доказано наличие узкой щели, разделяющей нейроны. Эти места, где происходит коммуникация нейронов, получили название синапсов. Термин был введен еще одним участником спора выдающимся английским нейрофизиологом Чарльзом Шеррингтоном в конце XIX в., то есть более чем за полстолетия до подтверждения их существования.

Итак, **синапс — место специализированного контакта между нейронами**. В нем различают три составляющие: пресинапс — часть нейрона передающего импульс, постсинапс — участок мембраны второго, принимающего информацию нейрона, и разделяющая эти нейроны синаптическая щель. Количество синапсов в мозге огромно. Полагают, что в среднем один нейрон может участвовать в образовании 10 тыс. синапсов. Впервые синапс был описан на примере контакта аксона одного нейрона с дендритами другого. Позднее было установлено, что любые части нейронов могут участвовать в формировании синаптических контактов. Тем не менее, наиболее распространенными являются аксо-дендритные, аксо-соматические и аксо-аксональные синапсы.

Нейроны очень «разговорчивые» клетки. Их общение происходит не только по принципу точка в точку, то есть от одного нейрона к другому, в результате чего происходит прямая передача. Значительно чаще нейроны получают и передают информацию многим нейронам. Так, концевые веточки аксона или его боковые отростки (коллатерали) могут передавать импульс нескольким/многим нейронам. В этом случае говорят о дивергенции информации. Обратная ситуация, когда на нейроне оканчиваются аксоны нескольких/многих нейронов, получила название конвергенции. В некоторых структурах мозга имеются сложные синаптические комплексы, образующие округлой формы тельца — гломерулы. Описаны как дивергентные, так и конвергентные комплексы. Наконец, существуют так называемые «синапсы по ходу», когда синаптические контакты формируются не конечными ветвлениями аксона, а выпячиваниями по ходу волокна. При этом некоторые нейроны устанавливают до 250 тысяч синапсов в самых разных отделах мозга (адренергические нейроны голубого пятна или нейроны ядер шва, см. рис.2.1).

Нейроны передают друг другу информацию в виде нервных импульсов. При этом в соответствующих участках их мембран возникают изменения

ПП. Если в результате контакта происходит сдвиг ПП в сторону деполяризации, это **возбуждающий постсинаптический потенциал (ВПСП)** и **возбуждающий синапс**. Но может происходить и обратное. Когда в результате получения сигнала на мембране постсинаптического (принимающего) нейрона откроются ионные каналы для Cl^- или K^+, мембрана станет гиперполяризованной (см. выше). ПП увеличится, а значит, чтобы достичь порогового потенциала и нейрону сгенерировать импульс, потребуется ввести внутрь нейрона больше Na^+. Это препятствие для возбуждения нейрона и есть основа второго вида процессов в нервной системе — **торможения**. Опосредующие его синапсы называются **тормозными**, а отклонение при этом ПП — **тормозным постсинаптическим потенциалом (ТПСП)**. Когда на разных участках нейрона сходятся импульсы из многих источников, происходит их **суммация** (фактически просто арифметически определяемая сумма положительно и отрицательно заряженных ионов). Если в конечном итоге, волна деполяризации дойдет до тела нейрона и достигнет порогового значения, нейрон ответит потенциалом действия. В противном случае произойдет торможение его активности (рис. 2.8).

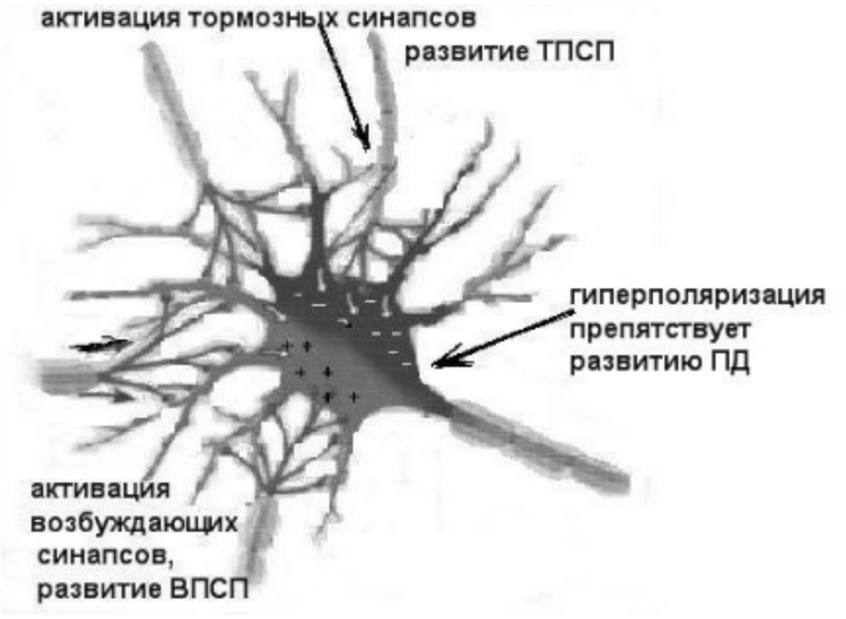


Рис.2.8. Пример суммации тормозных и возбуждающих влияний в теле нейрона

По способу передачи информации различают два типа синапсов: электрический и химический (рис. 2.9). Морфологически они отличаются в первую очередь размером синаптической щели. Нейроны, образующие **электрический синапс**, разделены щелью в 2–5 нм. В этом случае нервный

импульс, распространяющийся по одному нейрону, без всякой задержки и посредников переходит на второй нейрон. В области синаптического контакта мембраны этих нейронов содержат белки коннексины, образующие общий ионный канал. Через него и проходят ионы и небольшие молекулы прямо из клетки в клетку. Считают, что эти синапсы служат механизмом синхронизации работы небольших групп нейронов.

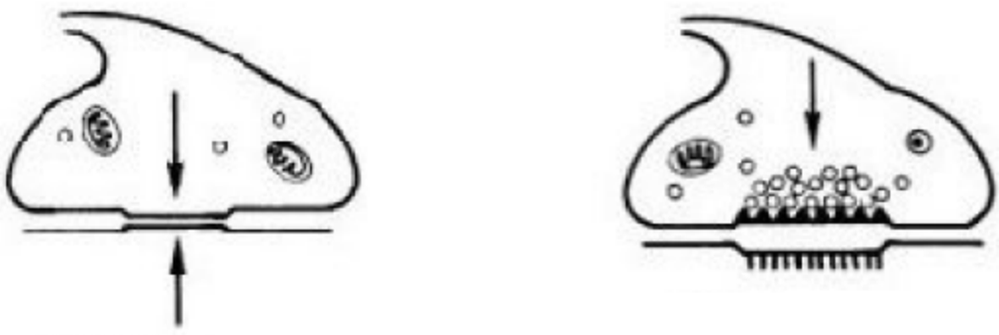


Рис. 2.9. Схематическое изображение электрического и химического синапсов

Гораздо более распространены в нервной системе позвоночных **химические синапсы**. Синаптическая щель в них гораздо больше и составляет 20–50 нм. А передача информации с одного нейрона на другой происходит при посредничестве специальных химических соединений — **нейротрансмиттеров (нейромедиаторов**). Медиаторы образуются в аксонных терминалях нейронов и содержатся в мембранных пузырьках (везикулах).

Основные составляющие химического синапса:

1) пресинаптическая часть содержит много синаптических пузырьков размером около 40нм. Часть из них собираются в определенных участках пресинаптического окончания — активных зонах, и удерживаются (заякориваются) здесь специализированными белками.

2) Синаптическая щель размером 20–50 нм.

3) постсинаптическая мембрана содержит белки-рецепторы, которые взаимодействуют с медиатором, изменяют свою конформацию и проницаемость мембраны для ионов.

Синапсы окружают глиальные клетки, астроциты. Они регулируют концентрацию ионов K^+, захватывают молекулы некоторых медиаторов, тем самым способствуя ограничению времени действия медиаторов на рецепторы и предотвращая возможное их нейротоксическое действие (например, глютамата).

Химический синапс — это сложный синаптический механизм. Поскольку именно на него направлено действие психотропных средств, мы будем рассматривать его подробнее.

Жизнь многоклеточных организмов возможна при условии тесной взаимосвязи клеток и их координированной деятельности. Эта взаимосвязь осуществляется электрическим или химическим путем. Посредниками в этом выступают белковые молекулы, играющие роль рецепторов. Долгое время считалось, что коммуникация в нервной системе поддерживается за счет электрических процессов. Химическая же передача представлялась слишком медленной. Первым, кто доказал химическую природу передачи нервного импульса, был австрийский фармаколог Отто Леви. В 1921 г. он поставил опыт, идея которого ему пришла во сне в ночь на Пасхальное воскресенье. Работая с препаратом сердца лягушки, он доказал, что при стимуляции блуждающего нерва в раствор, омывающий сердце, выделяется химическое вещество, так как помещенное затем в этот раствор сердце начинало биться так же, как при раздражении вагуса. О. Леви выявил, что это вещество ацетилхолин (АХ). Однако, как говорится, почва для этого открытия была подготовлена предшественниками ученого. Так, еще более чем за полстолетия до него великий французский физиолог Клод Бернар, изучая на животных отравляющее действие кураре, описал важнейший факт. Он обнаружил, что, хотя яд вызывает быстрый паралич мышц, они при этом не теряют возбудимости и отвечают сокращением на прямое раздражение. Не нарушается и проводимость в нервных стволах, связанных с мышцей, и в мозге в целом. На этом основании К. Бернар пришел к заключению, что кураре поражает нервные окончания, находящиеся в мышце. В последующие годы другие ученые внесли свой вклад в развитие гипотезы о химической передаче нервного импульса. Дж. Ленгли через 50 лет после К. Бернара уточнил, что кураре действует не на нервные окончания, а на особые участки самих мышц, и назвал их рецептивными субстанциями. Практически в то же время Т. Р. Эллиотт (1904 г.) на основании удивительного сходства между эффектами адреналина и раздражения симпатических нервов, действительно впервые, высказал предположение о химическом посреднике в передаче возбуждения от нерва к мышце. А еще через 10 лет Г. Дейлом был открыт и изучен ацетилхолин, эффекты которого полностью имитировали последствия раздражения парасимпатических нервов. После открытия О. Леви началось интенсивное изучение нейромедиаторной передачи, но исследования велись в отношении только двух первых выявленных медиаторов, норадреналина и ацетилхолина. И потребовалось еще несколько десятилетий, чтобы представление о химической передаче нервного импульса распространилось и на центральную нервную систему. После чего стали выявляться и все новые и новые нейромедиаторы.

Сегодня их идентифицировано уже около 100 и постоянно происходит обнаружение новых. Существует несколько критериев, которым должно удовлетворять эндогенное вещество для причисления его к нейромедиаторам. Оно должно синтезироваться нейроном, накапливаться в его терминалях и выделяться из них при его стимуляции. При нанесении на клетку-мишень в физиологических концентрациях вещество должно имитировать эффекты стимуляции нейрона. И, наконец, обязательно должен существовать механизм удаления медиатора из синаптической щели.

Нейромедиаторы исполняют свою роль, взаимодействуя со специфическими рецепторами клеток-мишеней. Разновидностей рецепторов еще больше, чем медиаторов, поскольку для большинства из них существует не один, а несколько подтипов рецепторов. Они по-разному распределены в мозге, и их активация приводит к разным последствиям. Такое разнообразие нейротрансмиттеров и их рецепторов чрезвычайно осложняет изучение функциональной значимости отдельных медиаторных систем мозга и их взаимодействия при обеспечении различных форм адаптивного поведения.

Классификация нейромедиаторов

При всей сложности поведения человека и животных в его основе лежат два главных процесса, протекающих в нервной системе. Это возбуждение и торможение. Их и опосредуют нейромедиаторы. Зачем же мозгу для этого такое количество разных химических веществ? На этот интересный вопрос ответа пока нет. Однако среди всего многообразия сигнальных молекул только два вида наиболее распространены в ЦНС. И только об их роли можно судить однозначно. Это **основной возбуждающий медиатор — глутамат** и **основной медиатор торможения — ГАМК** (гамма-аминомасляная кислота). Есть еще один тормозный медиатор — **глицин**. Но в этом качестве он представлен в основном на уровне спинного мозга и ствола, а в высших отделах мозга он играет другую, не до конца понятую роль. Считают, что в мозге нет нейронов, которые бы не получали импульсов, опосредованных этими медиаторами. Они вовлечены в передачу информации от одного отдела мозга к другому. Например, волокна кортикоспинальных или спиноталамических трактов выделяют глутамат, а связи между частями стриопалидарной системы осуществляются через ГАМК. Их используют нейроны локальных сетей. Все органы чувств передают сенсорную информацию, используя глутамат (исключение составляет болевая чувствительность). Большинство остальных химических посредников выполняют скорее модулирующую роль, изменяя возбудимость нейронов. Во всяком случае, среди них нет ни одного, чья роль могла бы быть оценена столь же однозначно.

Нейромедиаторы делят на две основные группы: нейропепдиты и малые молекулы. Между этими группами имеется ряд существенных отличий. Они имеют место, практически, на каждом из этапов синаптической передачи.

Нейропептиды — молекулы длиной 3 — 50–60 аминокислотных остатков синтезируются в теле нейрона. Сначала на полирибосомах образуются длинные, состоящих примерно из 200 остатков аминокислот, полипротеиновые молекулы, которые попадают в каналы эндоплазматической сети. При прохождении по этой длинной системе мембранных каналов полипротеины «нарезаются» присутствующими там специфическими ферментами на пептиды. Пептиды, в конце концов, с помощью транспортеров упаковываются в секреторные пузырьки. Во многих случаях полипротеины представляют собой многократные копии одной нейропептидной последовательности. Тогда при нарезании молекулы полипротеина получается несколько копий одного и того же нейропептида. Это повышает концентрацию выделяемого соединения. Однако исходные молекулы могут содержать последовательности нескольких разных нейропептидов. Тогда после вырезания из предшественника они вместе остаются в одних везикулах. В результате в синапс из одной везикулы выделяется набор нейропептидов, обычно работающих в содействии. Везикулы, заполненные нейропептидами, сходны с секреторными гранулами других клеток и отпочковываются от цистерн Гольджи. Это большие везикулы (60–175 нм в диаметре). Они сплавляются по аксону быстрым аксональным транспортом. После отпочкования от цистерн везикулы не могут наполняться, и синтеза нейропептидов в них больше не происходит. После выделения нейропептидов, пузырьки не могут использоваться повторно. Таким образом, выделение нейропептидов является разовым событием. Выделение их происходит путем экзоцитоза в ответ на повышение уровня внутриклеточного Ca^{2+}. Однако, везикулы с нейропептидами не связываются с пресинаптической мембраной, а свободно расположены в терминалях нейрона на некотором расстоянии от нее. Поэтому значимое увеличение концентрации Ca^{2+} рядом с ними происходит лишь при сильной или длительной активации нейрона. Нейропептиды могут выделяться со всей поверхности терминали нейрона и изливаться на большие площади. Их выделение происходит медленно (в течение 50 мс и более), а действие длится долго, поскольку удаляются они из межклеточного пространства путем диффузии, а она происходит с малой скоростью из-за большого размера молекул.

Нейропептиды играют роль модуляторов в нервной системе. При взаимодействии с постсинаптическими рецепторами они не открывают каналы для Na^+, Cl^- или K^+, а запускают каскады биохимических реакций

в клетках-мишенях. Все их рецепторы являются метаботропными (см. ниже), связанными с G-протеином. Каждый из нейропептидов имеет не один рецептор. Так, для опиоидов выделены три: мю, дельта и каппа.

Некоторые из нейропептидов были идентифицированы и известны раньше как гормоны в других тканях и органах, например, гастрин или холецистокинин в кишечнике, или как гипофизарные и гипоталамические гормоны (кортикотропин рилизинг-фактор, адренокортикотропный гормон). Именно нейропептидами в настоящее время и пополняется в основном список нейротрансмиттеров.

Некоторые семейства нейропептидных нейромедиаторов

Опиоиды	опиокортины, энкефалины, динорфин
Секретины	секретин, глюкагон, пептид вазоактивный интестинальный (vasoactiveintestinal peptide)
Тахикинины	субстанция Р, нейрокинин А, нейрокинин В
Нейрогипофизарные	вазопрессин, окситоцин, нейрофизины
Другие	галанин, гастрин, кальцитонин, холецистокинин и др.

Нейромедиаторы из группы малых молекул, напротив, синтезируются в цитоплазме во всех частях нейрона, в том числе в терминалях аксона. Их синтез обычно осуществляется коротким путем при участии специфических ферментов. Обычно ключевой фермент синтеза медиатора выявляется только в тех нейронах, которые используют его в таком качестве. Поэтому иногда эти ферменты служат маркерами определенных нейронов и их распределения в мозге. Образовавшиеся в цитоплазме медиаторы попадают в везикулы за счет транспорта через мембраны пузырьков с помощью специфических белков. Все медиаторные везикулы содержат АТФ, поэтому при выделении медиатора, выделяются и АТФ или его производные (аденозин и АМФ).

В эту группу входят: **Аминокислоты**: глутамат, ГАМК, глицин. **Биогенные амины**:

Ацетилхолин (АХ) и

Моноамины: дофамин (ДА), норадреналин (НА), адреналин, серотонин, гистамин.

Пурины, образующиеся из АТФ (аденозин и АМФ).

Мембранорастворимые соединения (например, NO и арахидоновая кислота).

Именно к этой группе относятся классические неромедиаторы. И именно к ним сегодня в первую очередь привлечено внимание психофармакологов, поскольку большинство химических веществ, изменяющих поведение, оказывают свое действие, влияя на их посредническую функцию.

Разные нейроны используют разные нейротрансмиттеры. До недавнего времени считалось, что нейрон использует в качестве химического посредника только один медиатор. Это правило носит название **закона Дейла**. В соответствии с этим стали называть нейроны по виду используемого ими медиатора с добавлением суффикса -ергик (от греч. работа, действие). Аналогично называются синапсы, рецепторы и пр. Например, холинергический или ГАМК-ергический нейрон, дофаминергические терминали нейрона, пептидергический рецептор. Однако с открытием трансмиттерной роли нейропептидов, пуринов и других эндогенных соединений, стало понятно, что один нейрон в разных ситуациях может использовать для коммуникации различные сочетания этих сигнальных веществ. При этом быструю передачу от нейрона к нейрону опосредуют в основном только глутамат, ГАМК, глицин и АХ.

Последовательность процессов синаптической передачи, опосредованная классическими медиаторами, следующая.

1. Нейромедиатор синтезируется и запасается в синаптических пузырьках (везикулах).

2. Синаптические пузырьки достигают пресинаптической мембраны, где часть из них прикрепляются к мембране (заякориваются). Это активная зона. Оставшиеся везикулы образуют резервный пул.

3. Когда к синаптическим терминалям приходит импульс, открываются потенциал-зависимые Ca^{2+}-каналы пресинаптической мембраны. Большое количество ионов Ca^{2+} входит внутрь нейрона. Его концентрация в пресинапсе возрастает в 5 тысяч раз. Ионы Ca^{2+} взаимодействуют с белками, которые в области активной зоны удерживают синаптические везикулы, и начинается выделение медиатора в синаптическую щель. Выделение идет путем экзоцитоза — мембрана синаптического пузырька встраивается в пресинаптическую мембрану активной зоны. Выброс медиатора происходит практически мгновенно, в течение 10^{-1} мс после входа Ca^{2+}.

4. Молекулы медиатора путем диффузии достигают постсинаптической мембраны и взаимодействуют с расположенными на ней рецепторами. Это вызывает конформацию рецепторного белка, а дальнейшие события зависят от того, с каким рецептором связался медиатор. Различают два основных вида медиаторных рецепторов (рис. 2.10): лигандзависимые ионные каналы, или ионотропные рецепторы, и метаботропные рецепторы, связанные с G-протеином. Связывание медиатора с первыми приводит к развитию на постсинаптической мембране возбуждающего или тормозного потенциала, взаимодействие со вторым типом приводит к запуску каскада биохимических реакций.

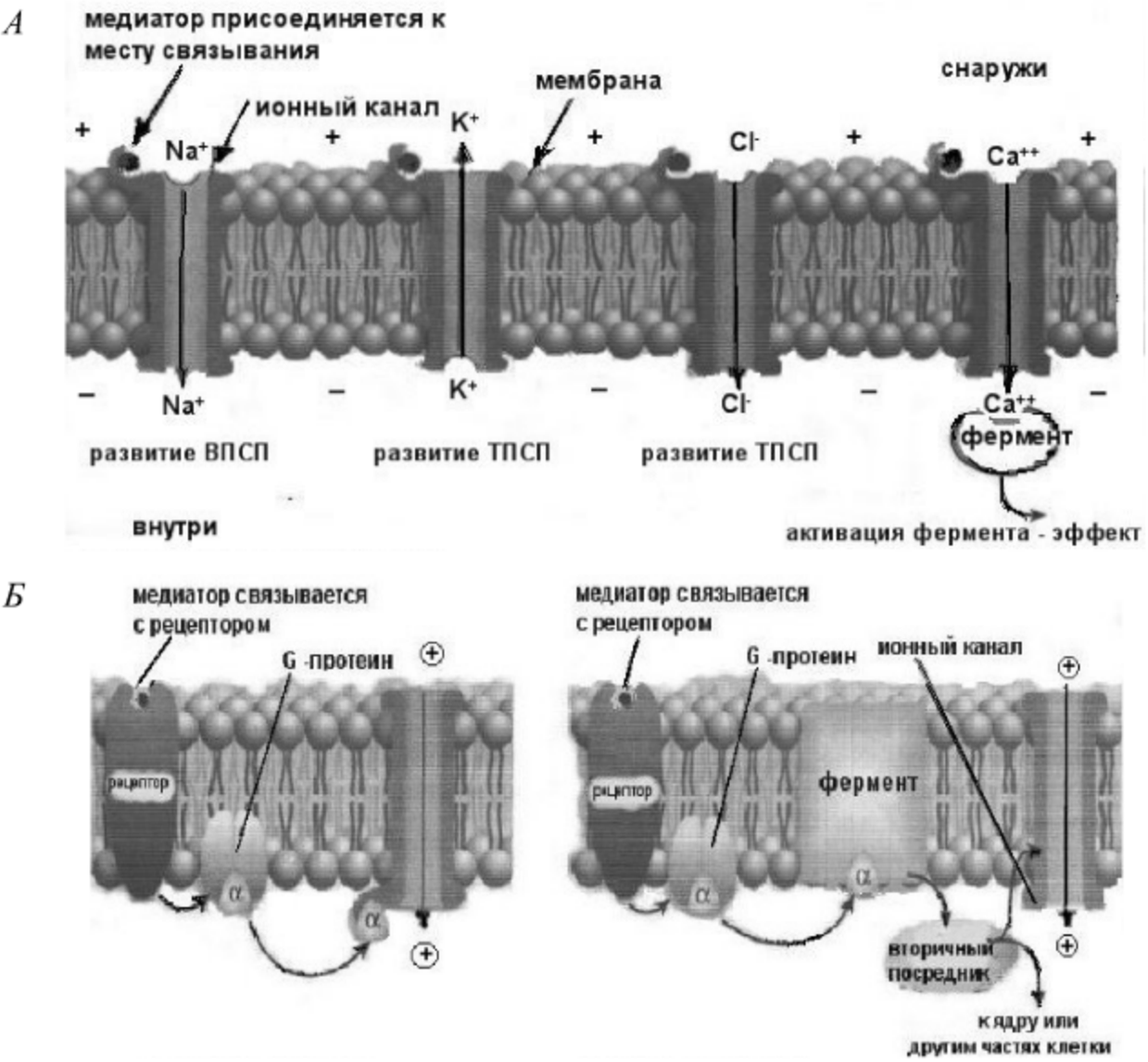


Рис. 2.10. А — Ионотропные рецепторы. Медиатор, связываясь с внешним участком мембраны нейрона, вызывает изменение конформации рецепторного белка. Открывается пора в мембране. Через нее начинается ток ионов, обусловленный электрохимическим градиентом. Это приводит к изменению внутреннего заряда мембраны. Б — Метаботропные рецепторы. Медиатор, связываясь с рецептором, активирует G-протеин. Это приводит в первом случае к открытию ионного канала, во втором — к активации внутриклеточного фермента и образованию молекул вторичного посредника. Вторичный посредник либо активирует ионный канал, либо запускает каскад биохимических процессов в клетке (Перерисовано с Carlson N. R. Foundations of physiological psychology — 5th ed. 2002, Pearson Education, Inc).

5. Действие нейромедиатора достаточно быстро заканчивается, так как он подвергается

а) обратному захвату молекулами белков-транспортеров из синаптической щели в пресинаптическое окончание (или захватывается клетками глии) или

б) разрушению соответствующими ферментами.

6. Кроме того, может происходить стимуляция **пресинаптических ауторецепторов**, которые регулируют синтез и высвобождение нейромедиатора.

ВОПРОСЫ ДЛЯ САМОПРОВЕРКИ

1. Что является основной функцией нейронов?
2. Что собой представляет клеточная мембрана?
3. Что собой представляют ионные каналы и как их классифицируют?
4. От какого вида ионных каналов зависит развитие потенциала действия?
5. Перечислите основные моменты процесса синаптической передачи.
6. Что такое нейромедиатор? Назовите основные группы нейромедиаторов и их представителей.

При подготовке темы использованы следующие источники:

1. Carlson N. R. Foundations of physiological psychology — 5th ed. 2002, Pearson Education, Inc. 682p.
2. Bear M., Connors B. W., Paradiso M. A. Neuroscience: exploring the brain. — 3rd ed. Lippincott Williams & Wilkins, 2007. 857p.
3. Encyclopedia of the Human Brain. 2002. V.2. Elsevier Science. P. 599–615.
4. Neurotransmitters, drugs and brain function / Ed. by R. A. Webster. 2003, John Wiley& sons, LTD, 534 p.

Тема 3

НЕЙРОН — ОСНОВНАЯ МИШЕНЬ ДЛЯ ДЕЙСТВИЯ ПСИХОТРОПНЫХ СРЕДСТВ

Понятия агонисты и антагонисты в фармакологии
Влияние на синтез медиаторов
Влияние на депонирование медиаторов
Виды медиаторных рецепторов и способы влияния на них
Влияние на инактивацию медиаторов

Выше упоминалось, как некоторые животные и растения для своей защиты и пропитания используют синтезируемые ими химические вещества. Для других животных и человека эти соединения являются ядами, поскольку препятствуют генерации и проведению по волокнам нервного импульса. Но нервную деятельность не менее серьезно нарушают вещества, вмешивающиеся в процесс синаптической передачи. Поскольку это сложный многоступенчатый процесс, существует множество природных токсинов, в основе действия которых лежат разные механизмы. Многие из этих соединений обладают психотропными эффектами и используются или использовались раньше в медицине. На их основе сегодня путем направленного синтеза создаются новые лекарственные средства.

Вещества, влияющие на процессы синаптической передачи, делятся на два основных типа. Те, что блокируют или ослабляют постсинаптические эффекты, называются **антагонистами**. Те, что усиливают или способствуют им, называются **агонистами**.

Основные места приложения действия психотропных средств (рис. 3.1).

1. ВЛИЯНИЕ НА СИНТЕЗ МЕДИАТОРА

Синтез большинства нейромедиаторов происходит из веществ-предшественников. Исключение составляют аминокислоты глютамат и глицин, которые всегда присутствуют во всех клетках и входят в состав белковых молекул. В отношении ряда других медиаторов возможно влиять

на скорость их синтеза и выделения. Иногда их можно увеличить введением предшественника. Например, введение триптофана — аминокислоты, из которой образуется серотонин, увеличивает синтез медиатора, а безтриптофановая диета, наоборот, приводит к снижению его образования. В этом случае предшественник выступает как **агонист**.

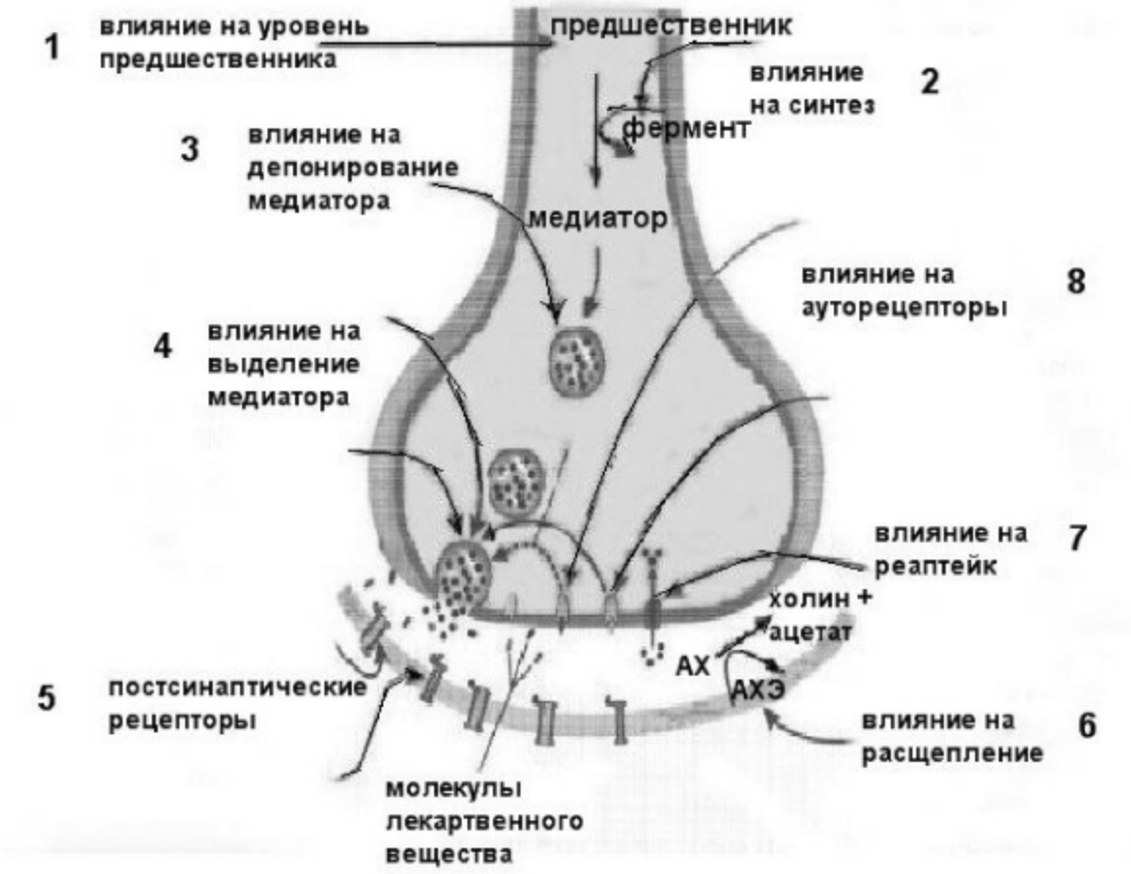


Рис.3.1. Влияние лекарственных и других экзогенных химических веществ на процесс синаптической передачи. Объяснения в тексте (Перерисовано с Carlson N. R. Foundations of physiological psychology — 5th ed. 2002, Pearson Education, Inc)

Синтез медиаторов происходит при участии ферментов (энзимов). Их активность и функциональные характеристики существенно влияют на работу медиаторных систем. Так, например, в отличие от ситуации с образованием серотонина невозможно увеличить синтез дофамина путем добавок тирозина — аминокислоты, из которой он образуется в нейронах при участии фермента тирозин гидроксилазы. Дело в том, что в норме фермент насыщен тирозином при низких его концентрациях, и дополнительные его добавки просто не могут увеличить синтез медиатора.

Ферменты являются одной из мишеней фармакологического воздействия. Если вещество снижает их активность (инактивирует), это препятствует синтезу медиатора, таким образом, оно работает как **антагонист**. На-

пример, соединение АМРА (альфа-метил-пара-тирозин), используемое для экспериментальных целей, блокирует активность тирозин гидроксилазы и, соответственно, подавляет синтез ДА и НА. Другое вещество, фузариновая кислота (ее продуцируют плесневые грибы рода *фузариум*), инактивирует фермент дофамин-бета-гидроксилаза, при участии которого из дофамина образуется норадреналин. Соответственно, оно снижает синтез НА, но не ДА.

Существенную роль в образовании медиаторов играют коферменты. Например, коэнзим А (СоА) необходим при синтезе АХ из холина и уксусной кислоты. Часто эту роль исполняют витамины, особенно из группы В. Так, пиридоксальфосфат (витамин B_6) является коферментом ряда энзимов и необходим для синтеза многих медиаторов: ГАМК, глицина, серотонина, глютаминовой кислоты, ДА. Неудивительно, что гиповитаминозы этой группы проявляются различными нарушениями деятельности нервной системы.

На работу ферментов синтеза медиаторов влияют и другие факторы. Так, ее стимулирует импульсная активность нейрона, а повышение уровня медиатора в цитоплазме, напротив, тормозит (так называемое торможение конечным продуктом), к такому же результату обычно приводит и активация ауторецепторов.

2. ВЛИЯНИЕ НА ДЕПОНИРОВАНИЕ И ВЫДЕЛЕНИЕ МЕДИАТОРОВ

Нейромедиаторы синтезируются в цитоплазме нейрона и затем оттуда переносятся (депонируются) в синаптические пузырьки. Образование же везикул происходит только в теле нейрона, откуда они транспортируются в пресинапс, где происходит выделение медиаторов. Различные химические соединения могут нарушать синаптическую передачу, влияя на депонирование или выделение трансмиттера.

Депонирование медиаторов, их накачивание в синаптические пузырьки, происходит при участии белков-транспортеров, встроенных в мембраны везикул. Такие же транспортеры осуществляют и обратный захват медиатора из синаптической щели в пресинаптическую терминаль (см. ниже). Работу транспортеров могут нарушать некоторые химические соединения. Это происходит, когда молекулы таких веществ соединяются с определенным участком транспортера и инактивируют его. В результате синаптические пузырьки остаются пустыми. И в тот момент, когда к пресинаптической мембране придет волна деполяризации, выделяться в синапс будет нечему. Эти вещества работают как **антагонисты**. Таков механизм действия у **резерпина**. Этот лекарственный препарат используется в качестве гипотензивного средства (для снижения артериального давления).

Он связывается с белком трифосфатазой, от работы которого зависит захват моноаминов (серотонина, ДА и НА) в везикулы. Это связывание необратимо, поэтому синаптический пузырек уже никогда не сможет нормально функционировать. Постепенно запас медиатора вымывается из пресинаптических окончаний. Восстановление же нормальной активности нейронов происходит только после доставки новых везикул в терминали из тела клетки. На это требуется достаточно много времени, поэтому резерпин действует длительно. Известен ряд веществ с подобным механизмом действия. Среди них психоактивные вещества амфетаминового ряда **метилендиоксиметамфетамин** (МДМА, **«Экстази»**) и нейротоксин п**ара-хлорамфетамин**.

Препятствующие выделению медиатора из синаптических окончаний вещества тоже выступают **антагонистами**. Связываясь с белками, заякоривающими синаптические пузырьки в пресинапсе (SNARE), они нарушают процесс экзоцитоза, не позволяя сливаться везикулярной и пресинаптической мембранам. Соответственно, в этом случае не происходит выхода медиатора в синаптическую щель. Страшным примером веществ с таким действием являются **ботулиновый токсин**. Кто-то подсчитал, что одной чайной ложки его хватит, чтобы отравить все население Земли! Такой же механизм действия у **бета-бунгаротоксина** — белка, содержащегося в яде кобры.

Другие вещества оказывают противоположное действие. Соединяясь с белками мембраны, они вызывают выделение медиатора, то есть работают как агонисты. Однако это тоже иногда может привести к серьезным неприятностям и даже к смерти. Так, яд паука черной вдовы приводит сначала к увеличению выделения, а затем к полному истощению запасов АХ в пресинаптических терминалях, осуществляющих нервно-мышечную передачу и передачу в вегетативных ганглиях.

Как указывалось выше, выделение медиатора в синаптическую щель инициируется изменением заряда пресинаптической мембраны в результате распространения сюда нервного импульса и подъемом уровня Ca^{2+}. Это **импульс-зависимое, или кальций-зависимое выделение**. Существуют, однако, ситуации, когда медиатор начинает выделяться в отсутствии импульсной активности нейрона. Это **импульс-независимое,** или **кальций-независимое выделение** происходит, когда по какой-то причине повышается цитоплазматический уровень медиатора. При этом белки-транспортеры, которые переносят нейромедиаторы через мембраны по градиенту концентрации, начинают переносить их **из** нейрона **в** синаптическую щель. Таков, например, один из механизмов действия психостимулятора фенамина. Он способствует импульс-независимому выделению дофамина, норадреналина и серотонина.

3. ВЛИЯНИЕ НА РЕЦЕПТОРЫ

Напомним, что медиаторные рецепторы — это интегральные мембранные белки. Каждый нейротрансмиттер действует на свои собственные рецепторы, и эти рецепторы имеют **высокую специфичность к данному медиатору**. Так, рецептор, с которым связывается ацетилхолин, не отвечает на глутамат (или другие медиаторы) и наоборот. Традиционно, описывая характер взаимодействия между медиатором и его рецептором, их сравнивают с ключом и замком. При этом каждый медиатор взаимодействует не с одним рецептором, а с целым их семейством. Однако каждый из подтипов рецепторов остается специфичным для данного медиатора. Это обусловливает разнообразие эффектов отдельно взятого медиатора. Например, мускарин (алкалоид, содержащийся в грибах и названный так по латинскому названию красного мухомора, *Amanita muscaria*) имитирует одни эффекты ацетилхолина (но не все), никотин другие, а сам ацетилхолин действует на оба типа рецепторов. То, что в этом случае АХ действительно проявляет свои эффекты, взаимодействуя с разными рецепторами, подтверждается следующим. Атропин (алкалоид растений семейства пасленовых, названный так по латинскому названию красавки, *Atropa belladonna*) противодействует мускариновым эффектам АХ, но не никотиновым, а тубокурарин (главный алкалоид кураре) блокирует никотиновые эффекты.

Данный пример показывает, как фармакологически выявляют подтипы медиаторных рецепторов. На этом же основана и их классификация. Сегодня известно, что для каждого медиатора существует более одного подтипа рецепторов. Различия между ними обусловлены структурными отличиями белков, возникающими из-за различий в последовательности аминокислот, их составляющих. Разработаны разные фармакологические способы идентификации типов (подтипов) рецепторов, а также определения их плотности в тканях, а теперь уже и в ЦНС.

Нейротрансмиттерные рецепторы мозга делят на два основных класса в соответствии с их структурой и механизмами действия: 1) лигандзависимые ионные каналы, или ионотропные рецепторы; 2) рецепторы, связанные с G-протеином, или метаботропные рецепторы.

Ионотропные рецепторы представляют собой мембранные белки, образующие ионные каналы (рис. 2.10.А и 3.2). Их активация (открывание) происходит при связывании молекул нейромедиатора с определенным участком рецепторного белка (**местом связывания** медиатора). Это относительно небольшая группа рецепторов, вовлеченных в основном в быструю синаптическую передачу в нервно-мышечных соединениях, в вегетативных ганглиях и в синапсах ЦНС.

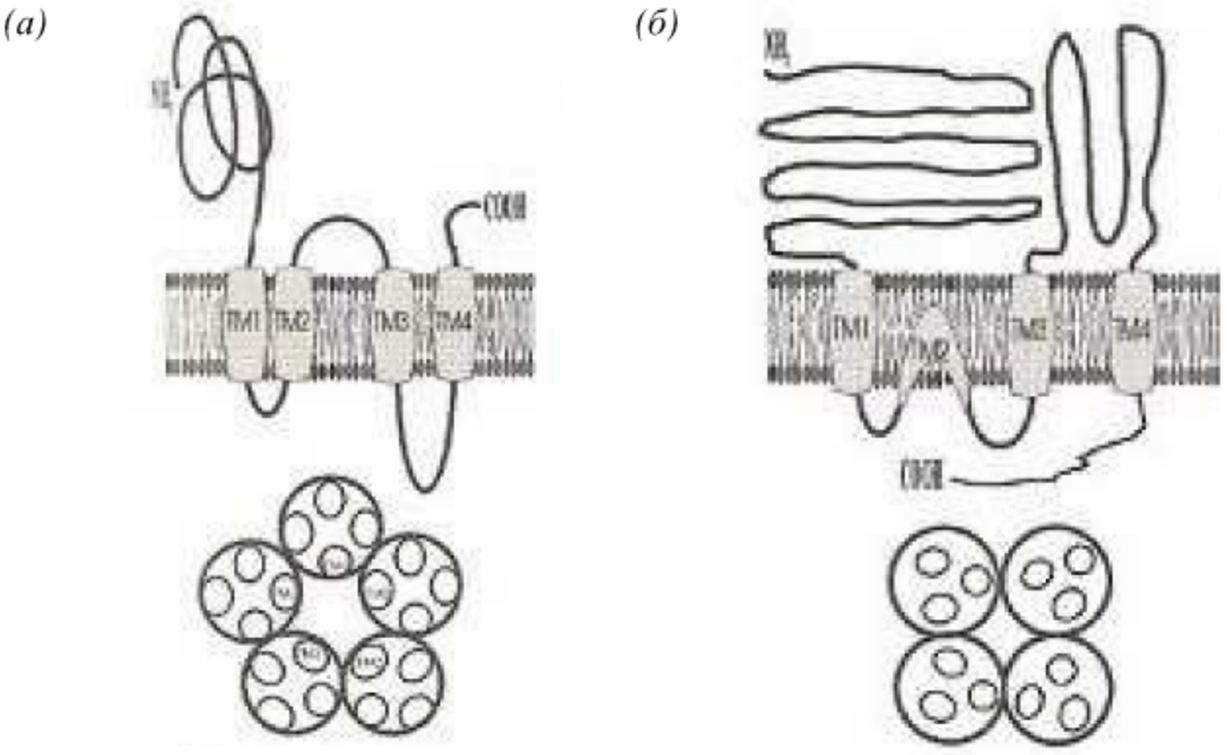


Рис. 3.2. Строение основных видов ионотропных рецепторов, сверху вид сбоку, внизу — вид сверху. (а) — рецептор состоит из пяти субъединиц, каждая из которых имеет четыре трансмембранные участка, внеклеточную часть и внутриклеточную петлю. Субъединицы окружают пору в мембране. Такие рецепторы имеют все медиаторы, кроме глутамата. (б) — ионотропные рецепторы глутамата (Взято из: Neurotransmitters, drugs and brain function / Ed. by R. A. Webster. 2003, John Wiley& sons, LTD, 534 p.)

На сегодня известны только шесть нейромедиаторов, имеющих ионотропные рецепторы:

Медиатор	*Название ионотропного рецептора*
Глутамат	Каинат
	AMPA
	NMDA
ГАМК	$ГАМК_A$
	$ГАМК_C$
Ацетилхолин	Никотиновый
Серотонин	$5\text{-}HT_3$
АТР	P2X
Глицин	Gly-R

Все основные медиаторы, кроме глицина, воздействуют и на различные метаботропные рецепторы. Именно этот тип рецепторов наиболее представлен в нервной системе. Их активация приводит к более медленно

развивающимся и очень разнообразным ответам постсинаптического нейрона.

Рецепторы, связанные с G-протеином — самый большой и наиболее разнообразный класс мембранных рецепторов. Огромное число различных связанных с G-протеином рецепторов отвечают на воздействие моноаминов, пептидов, других нейромедиаторов и гормонов. Эти рецепторы тоже являются интегральными белками клеточных мембран (рис. 2.10.Б), но у них есть два особых структурных фрагмента: кроме места связывания медиатора на внеклеточной части имеется внутриклеточная часть, связанная с G-протеином. G-протеины — это целое семейство периферических белков, способных перемещаться по внутренней поверхности мембраны. Сегодня их делят на четыре класса. При взаимодействии нейромедиатора с рецептором происходит активация G-протеина, и он передает информацию о внешнем воздействии эффекторным системами клетки. Как отреагирует нейрон, зависит от того, с чем связан G-протеин.

1) Это может быть все тот же ионный канал в нейрональной мембране. Тогда с некоторой задержкой по сравнению с ионотропными рецепторами на мембране возникнет ВПСП или ТПСП (в зависимости от вида ионного канала). Некоторые из G-протеинов могут блокировать потенциал-зависимые Ca^{2+}- и K^{+}-каналы.

2) В других случаях G-протеин связан с внутриклеточными ферментами, которые участвуют в синтезе молекул, получивших название **вторичные посредники**, или **вторичные мессенджеры,** которые как будто перехватывают эстафету у нейромедиаторов и передают информацию уже внутри клетки. Они могут влиять опять же на работу ионных каналов нейрональной мембраны или на активность уже следующего фермента, запуская более или менее длинный каскад биохимических реакций, то есть изменяя метаболизм клетки. Именно поэтому такие рецепторы и называют **метаботропными**. В результате активации одного такого рецептора может начаться каскадное образование вторичных посредников, что, в конце концов, повлияет на состояние многих ионных каналов. Это отразится на активности нейрона, его возбудимости и выделении нейромедиаторов из нервных окончаний. Однако конечной мишенью цепочки вторичных посредников могут быть различные клеточные белки, структуры и даже ядро клетки. Тогда в результате исходного внешнего воздействия произойдет изменение считывания генетического кода, повышение экспрессии одного гена или подавление другого. А это значит, что изменится синтез определенных белков. Это могут быть клеточные ферменты или те самые рецепторные белки, с воздействия на которые все и началось. Если синтез их повысится, значит, повысится и вероятность ответа на следующее воздействие того же раздражителя. И наоборот. В итоге функциональных и структурных изменений, связанных, например, с уменьшением числа ре-

цепторов на мембране клетки, чувствительность к этому виду воздействия тоже снизится. Сегодня подобное доказано в отношении рецепторов для различных медиаторов. При стойком увеличении концентрации медиатора в синаптической щели происходит уменьшение числа его рецепторов. Напротив, количество их растет при снижении уровня медиатора в мозге. По-видимому, этот механизм лежит и в основе развития толерантности и сенситизации к действию химических веществ.

Если синаптическая передача, опосредуемая ионотропными рецепторами, осуществляется в течение нескольких миллисекунд, то для ответа на активацию самых быстрых (а это самые простые) из рецепторов, связанных с G-протеином, требуется 30–100 мс. Реакция же на активацию более сложных метаботропных рецепторов может потребовать несколько секунд, минут, часов и…, как утверждают, хотя в это трудно поверить, даже лет! Полагают, что именно такие изменения лежат в основе пластичности мозга и таких форм ее проявления, как научение, память и те компенсаторные реакции организма на введение химических веществ (толерантность и сенситизация), о развитии которых говорилось выше.

Поскольку все рецепторы — это сложные белковые образования, различные химические вещества, а не только собственный медиатор, могут взаимодействовать с определенными участками их молекул, влияя на функциональные свойства рецептора, модулируя их. Связываясь с рецептором в определенном месте (**место связывания данного вещества**), эти соединения не подменяют медиатор, но облегчают или наоборот затрудняют его взаимодействие с рецептором.

В синапсе рецепторы есть не только на постсинаптической, но и на пресинаптической мембране. Эти рецепторы взаимодействуют с медиатором, который выделяет пресинапс. Они называются **ауторецепторами** и относятся к рецепторам, связанным с G-протеином. Их активация обычно приводит к снижению или прекращению выделения медиатора, а иногда и синтеза. Чувствительность ауторецепторов к медиатору обычно ниже, чем у постсинаптических рецепторов, поэтому они включаются в работу, когда уровень медиатора в синаптической щели существенно повышается. Поскольку такая ситуация складывается при чрезмерной активности нейрона, эти рецепторы рассматривают как элемент механизма саморегуляции деятельности нейрона.

ВЛИЯНИЕ НА РЕЦЕПТОРЫ — это целое сложное и, вероятно, основное направление среди механизмов действия психотропных средств. Очевидно, что все вещества, которые влияют на медиаторные рецепторы, можно разделить на две группы. В результате действия одних рецепторы активируются. Это **агонисты рецепторов**. Другие препятствуют осуществлению функции рецептора. Это их **антагонисты**. Однако, поскольку рецепторы имеют места связывания не только для своего медиатора, но и для

других лигандов и могут быть расположены не только на постсинапсе, но и на пресинаптической мембране, реальная ситуация значительно сложнее. Рассмотрим основные ее аспекты.

Итак, медиатор, выделившись из пресинаптического нейрона, действует на **постсинаптические рецепторы**. Некоторые лекарственные вещества, попадая в мозг, делают то же самое, то есть связываются с постсинаптическими рецепторами. При этом они могут работать как агонисты или как антагонисты.

1) Вещество, имитирующее действие нейромедиатора, называется **прямым агонистом,** или **миметиком** (например, холиномиметик, адреномиметик). Его молекулы соединяются с рецептором в месте связывания медиатора. Это вызывает активацию рецепторов, так же как это происходит при действии нейромедиатора. Например, открывается Na^+-канал, ионы Na входят в нейрон, и генерируется постсинаптический потенциал. Так действует никотин (алкалоид табака) на ионотропные рецепторы АХ. Это приводит к стимуляции мозгового вещества надпочечников, симпатических и парасимпатических вегетативных ганглиев или ряда центральных нейронов.

Введенное вещество, соединившееся с постсинаптическим рецептором, может выступать и в роли антагониста. В этом случае его молекулы оккупируют места связывания медиатора, но не активируют рецептор. Однако, поскольку рецепторы заняты, это препятствует работе медиатора. Такие вещества называются **прямыми антагонистами, блокаторами рецепторов** или **литиками** (например, холинолитик, адренолитик). Поскольку обычно молекулы веществ связываются друг с другом обратимо, и в этой ситуации лекарственное соединение конкурирует с медиатором за связывание с рецептором, его действие может быть преодолено повышением уровня медиатора в синаптической щели. Так, кураре блокирует ионотропные рецепторы АХ в скелетных мышцах. Его парализующее действие можно снять, увеличив концентрацию АХ в синапсе.

2) Некоторые рецепторы имеют несколько мест связывания. При этом молекулы медиатора взаимодействуют с одним участком (сайтом), а другие соединения (эндогенные модуляторы и различные лекарственные средства) с другими, альтернативными. Связывание лекарственных веществ с одним из этих сайтов называют **неконкурентным связыванием,** потому что их молекулы не конкурируют с медиатором за одно и то же место связывания. Если при этом вещество способствует активации рецептора, о нем говорят как о **непрямом агонисте**. Например, так ведут себя в отношении ионотропного рецептора для ГАМК барбитураты и, предположительно, этанол. Если же вещество, присоединяясь к одному из альтернативных мест связывания, препятствует активации рецептора, его называют **непрямым антагонистом**. Конечный результат действия непрямых анта-

гонистов похож на эффект прямых антагонистов, но места приложения их действия различны, и их эффекты невозможно преодолеть повышением уровня медиатора в синаптической щели.

3) **На пресинаптической мембране** многих нейронов имеются **ауторецепторы** (см. выше), которые регулируют количество выделяемого медиатора. Их активация обычно приводит к уменьшению выделения нейромедиатора[1]. Именно это и происходит под влиянием препаратов, активирующих эти рецепторы. Они имитируют повышение уровня медиатора в синаптической щели. Таким образом, агонисты ауторецепторов **действуют как антагонисты** синаптической передачи. Препараты же, которые **блокируют ауторецепторы**, оказывают противоположное действие. В результате их введения увеличивается количество выделяемого медиатора. Такие вещества работают **как агонисты**. Примером может служить действие клофелина. Его антигипертензивный эффект связан со стимуляцией пресинаптических адренорецепторов, приводящей к снижению высвобождения норадреналина из окончаний симпатических волокон.

4) Пресинаптические окончания могут также находиться под влиянием других нейронов, образующих на нем синапсы. В этом случае на пресинаптическом окончании расположены рецепторы, которые взаимодействуют с нейромедиатором этого второго нейрона. **Это пресинаптические гетерорецепторы**. Через них может осуществляться либо **пресинаптическое торможение** (за счет уменьшения высвобождения собственного медиатора), либо **пресинаптическое усиление** (за счет усиления высвобождения собственного медиатора). Например, на пресинаптическом окончании адренергического нейрона располагаются рецепторы к ГАМК, АХ, серотонину или другим медиаторам. Эффект лекарственных препаратов, действие которых направлено на эти рецепторы, зависит от того, блокируют они или активируют их, и от типа самих рецепторов. Например, активация гетерорецептора приводит к гиперполяризации пресинаптической мембраны рассматриваемого нейрона, это препятствует синаптической передаче. Если лекарственное вещество блокирует этот гетерорецептор, оно способствует ее восстановлению. Если же химическое вещество активирует гетерорецептор, оно будет способствовать торможению синаптической передачи.

Таким образом, действие конкретного вещества, связывающегося с конкретным рецептором, может быть очень сложным. Его эффект зависит от локализации рецептора, от того, каков обычный результат его актива-

---

[1] **Ауторецепторы имеются и на мембранах дендритов** некоторых нейронов. Они активируются собственным медиатором нейрона при повышении его активности. В результате происходит развитие гиперполяризации участков мембраны и торможение его импульсной активности. Этот механизм имеет регулирующее значение и служит для предотвращения излишней активности нейронов.

ции, а также от характера воздействия на него, то есть активирует препарат этот рецептор или блокирует.

4. ВЛИЯНИЕ НА ОБРАТНЫЙ ЗАХВАТ И РАЗРУШЕНИЕ НЕЙРОМЕДИАТОРА

Следующий шаг в синаптической передаче после взаимодействия медиатора с постсинаптическим рецептором — инактивация или удаление медиатора из синаптической щели. Это очень существенный момент межнейрональной коммуникации. Ограничить время взаимодействия медиатора с рецепторами важно по нескольким причинам. Во-первых, медиатор должен адекватно передавать возбуждение с нейрона на клетки-мишени. А функциональное состояние нейронов очень динамично меняется. Во-вторых, при активации медиатором рецепторов внутрь постсинаптических нейронов входят ионы Ca^{2+}. Значительное повышение его уровня в цитоплазме приводит к гибели клеток. Удаление медиатора из синаптической щели путем диффузии — слишком медленный для устранения этих проблем процесс. И эта задача решается двумя способами:

1) молекулы нейромедиатора захватываются транспортными белками и переносятся обратно в пресинаптические терминали. В этом случае говорят, что происходит **обратный захват**, или **реаптейк медиаторов**. Затем уже в пресинаптическом окончании они подвергаются ферментативному разрушению.

2) молекулы нейромедиатора подвергаются расщеплению прямо в синаптической щели при участии специфических ферментов. Так происходит с АХ. Он разрушается ферментом ацетилхолинэстерой (АХЭ), которая прикреплена к внешней мембране нейрона. При этом образуются холин и уксусная кислота. Затем холин захватывается пресинаптическим окончанием (около 50%) или глиальными клетками, и из него вновь синтезируются новые молекулы АХ.

Большинство медиаторов сначала подвергаются обратному захвату в пресинаптические терминали или в глиальные клетки, окружающие синапс. Мембранные белки-транспортеры, хотя и сходны для ряда нейромедиаторов, но обладают специфичностью для каждого из них. Поэтому, например, дофаминовые окончания не накапливают НА.

Лекарственные препараты могут воздействовать на оба эти процесса, существенно влияя на синаптическую передачу. Так, большую известность получили химические соединения с общим названием **антихолинэстеразы**. Как следует из названия, они препятствуют работе АХЭ, которая в норме разрушает АХ. Рассмотрим, как это отражается на холинергической передаче. АХЭ — очень активный фермент. В нормальных условиях одна его молекула может разрушить до 10 тысяч молекул АХ в секунду. Это означает очень короткую жизнь и быстрый оборот (100мс) для каждой моле-

кулы АХ. Поэтому при блокаде фермента медиатор значительно дольше сохраняется в синаптической щели и дольше «бомбит» постсинаптические рецепторы, вызывая усиление соответствующих реакций клеток-мишеней. Антихолинэстеразы работают как **агонисты** холинергической передачи. Как это отражается на состоянии организма? В данном случае, вспомним хотя бы, что АХ является медиатором парасимпатической системы, посредником при нервно-мышечной передаче и передаче в вегетативных ганглиях. Поэтому повышение синаптического уровня АХ проявляется широким спектром периферических, в первую очередь вегетативных, и центральных симптомов.

Молекулы ряда веществ могут связываться с этим ферментом. Среди них одни связываются обратимо и нарушают его функцию на время, например, **физостигмин** (алкалоид семян растения Физостигма ядовитая, или Калабарские бобы, *Physostigma venenosum* из семейства бобовых). Другие блокируют его необратимо, поэтому для восстановления нормальной холинергической передачи требуется синтез нового фермента. Так действуют фосфорорганические соединения (ФОСы), в числе которых инсектициды (например, **хлорофос**, **карбофос**) и боевые отравляющие вещества.

Существуют соединения, блокирующие захват холина из синаптической щели. Так действует **гемихолин**. Такие вещества снижают выделение АХ, поскольку из-за блокады его транспорта в пресинаптические окончания для синтеза нового АХ требуется доставка в них новых порций холина из тела нейрона. Такие вещества являются **антагонистами** холинергической передачи.

Как указывалось выше, посредническая роль других нейромедиаторов завершается иначе. Они сначала подвергаются обратному захвату в пресинаптические терминали и уже там ферментативному расщеплению. Многие известные химические вещества и целые группы психотропных средств оказывают свое действие, влияя на эти завершающие стадии синаптической передачи.

На молекулах белков-транспортеров есть места связывания для медиаторов. Если экзогенное вещество присоединяется к нему, оно снижает или блокирует совсем обратный захват медиатора. Это продлевает присутствие нейромедиатора в синаптической щели и дает ему возможность дольше стимулировать постсинаптический рецептор. Такие вещества работают как **агонисты**. Блокада обратного захвата серотонина, норадреналина и дофамина — один из основных механизмов действия обширной группы препаратов класса антидепрессантов. Эффекты таких психостимуляторов, как кокаин и амфетамины, тоже связаны с подавлением реаптейка моноаминов. **Амфетамины** (и ряд других веществ) конкурируют с моноаминами за связывание с транспортером и переносятся в нейрон вместо них,

уменьшая обратный захват медиаторов. **Кокаин** блокирует их захват, но сам в нейроны не переносится. Этот же механизм лежит в основе противосудорожного действия некоторых препаратов, блокирующих один из транспортеров ГАМК.

Возможно и противоположное влияние на обратный захват нейромедиаторов. Некоторые эндогенные и экзогенные вещества могут усиливать его. Например, установлено, что половые гормоны (эстрадиол и тестостерон) увеличивают транскрипцию гена транспортера серотонина и повышают его плотность в некоторых структурах мозга. Сегодня исследуется, не играет ли это определенной роли в формировании аффективных расстройств. А вот употребление наркотика **метилендиоксиметамфетамина** (МДМА, **«Экстази»**) приводит к уменьшению и даже исчезновению транспортера серотонина. Возможно, это связано с гибелью нейронов, вызванной наркотиком.

Ферментативное расщепление нейромедиаторов (кроме АХ) происходит в пресинаптическом окончании после обратного захвата из синаптической щели. Основным ферментом, с участием которого моноамины (ДА, НА и серотонин) подвергаются окислительному дезаминированию, является **моноаминоксидаза** (**МАО**). Она связана с мембранами митохондрий нейронов. Этот фермент существует в двух вариантах (изоформах): $МАО_А$ и $МАО_В$. Катаболизм норадреналина и серотонина проходит с участием **$МАО_А$**, а дофамина — обоих, но в основном с $МАО_В$. Расщепление глютамата и ГАМК идет при участии специфических для каждого из них ферментов.

Как и в случае антихолинэстераз, описанном выше, снижение или подавление активности ферментов катаболизма других медиаторов приводит к повышению их содержания, но уже в пресинаптических окончаниях. Там молекулы медиаторов накачиваются в синаптические везикулы и вновь используются для передачи нервного импульса. Действующие таким образом вещества — ингибиторы ферментов катаболизма, способствуют синаптической передаче и поэтому являются **агонистами**. Этот механизм лежит в основе терапевтического действия различных препаратов. Среди них: средства, используемые при лечении паркинсонизма, например, **селегилин (депренил)** — ингибитор $МАО_В$, группа антидепрессантов — ингибиторы МАО или современные — избирательно блокирующие $МАО_А$ (например, **моклобемид**); противоэпилептические средства, такие как **вальпроат и вигабатрин** — ингибиторы ферментов катаболизма ГАМК.

Существенное исключение в ряду нейромедиторов составляет основной возбуждающий медиатор — глутамат. Из-за особенностей его метаболизма и того, что он присутствует во всех клетках и вовлечен во многие биохимические процессы, практически нет возможности для безопасного вмешательства в процессы его синтеза и расщепления.

ВОПРОСЫ ДЛЯ САМОПРОВЕРКИ

1. На какие мишени может быть направлено действие психотропных средств?
2. Что в фармакологии означают термины агонист и антагонист?
3. Что собой представляют нейромедиаторные рецепторы, как их классифицируют?
4. От чего и как зависит скорость и характер ответа клетки-мишени на воздействие нейромедиатора?
5. Почему вещества — ингибиторы ферментов катаболизма нейромедиаторов являются агонистами синаптической передачи?

При подготовке темы использованы следующие источники:

1. Carlson N. R. Foundations of physiological psychology — 5th ed. 2002, Pearson Education, Inc. 682 p.
2. Bear M., Connors B. W., Paradiso M. A. Neuroscience: exploring the brain. — 3rd ed. Lippincott Williams & Wilkins, 2007. 857 p.
3. Neurotransmitters, drugs and brain function / Ed. by R. A. Webster. 2003, John Wiley& sons, LTD, 534 p.

Тема 4

ОСНОВНЫЕ НЕЙРОМЕДИАТОРНЫЕ СИСТЕМЫ

Понятие нейромедиаторной системы
Структурно-функциональная характеристика холинергической системы
Катехоламины, общая характеристика
Структурно-функциональная характеристика норадренергической системы
Структурно-функциональная характеристика дофаминергической системы
Структурно-функциональная характеристика серотонинергической системы
Структурно-функциональная характеристика гимтаминергической системы
Структурно-функциональная характеристика глутаматергической системы
Структурно-функциональная характеристика ГАМКергической системы
Другие медиаторные системы

Итак, разные химические соединения способны производить различные нейро- и психотропные эффекты. Они могут устранять чувствительность или изменять восприятие, оказывать стимулирующее действие, вызывать сон или глубокую утрату сознания, влиять на настроение и эмоции, привести к параличу мышц или повлиять на работу внутренних органов. В чем бы ни проявлялось действие этих соединений, в его основе — вмешательство в естественную функциональную активность нейронов и их взаимодействие. Различные клетки используют для химической коммуникации разные нейромедиаторы. При этом каждая из них оснащена всем необходимым для синтеза, выделения и расщепления сигнальных молекул. Медиаторы и специфические для каждого из них наборы необходимых ферментов, транспортеров, а также рецепторов составляют отдельные нейромедиаторные системы. Их принято обозначать по названию нейротрансмиттера. Например, нейроны, использующие для коммуникации ацетилхолин, образуют холинергическую систему; дофамин — дофаминергичекую систему и т. д. Чтобы понять, как изменяют работу мозга попавшие в него химические соединения, надо знать, на какую из медиаторных систем и как они влияют. В связи с этим психофармакология активно изучает отдельные медиаторные системы и их функциональную роль в деятельности мозга.

Однако, это очень непростая задача. В мозге имеются не только нейроны, связанные проекционными волокнами, несущими определенную информацию «из точки в точку», но и нейроны, осуществляющие регулирующую функцию. Группы таких нейроны, каждая их которых использует определенный медиатор, образуют в мозге несколько медиаторноспецифичных диффузных модулирующих систем. Такое сложное название отражает особенности строения и функциональной роли образующих их клеток. Они имеют очень широко и дисперсно ветвящиеся аксоны и модулируют одновременно работу целых ансамблей нейронов различных отделов мозга, например, коры, таламуса и спинного мозга. В результате их влияний постсинаптические нейроны становятся более или менее возбудимыми более или менее синхронно. Эти системы имеют особое значение для моторного контроля, памяти, настроения, мотивационного поведения и регуляции процесса обмена веществ в организме.

Медиаторноспецифичные диффузные модулирующие системы имеют ряд общих характеристик. Во-первых, нейроны таких систем расположены в сердцевине мозга, большинство из них образуют скопления в стволе. Во-вторых, обычно ядро каждой из таких систем составлено относительно небольшим количеством нейронов (несколько сот тысяч). В-третьих, каждый нейрон оказывает влияние на множество других, так как имеет аксоны, образующие более 100 000 синаптических контактов с клетками, распределенными в самых разных структурах мозга. И, наконец, часто медиатор таких нейронов выделяется не в синаптическую щель, а в экстрасинаптическую жидкость, и потому может воздействовать на множество клеток.

Многие психотропные препараты оказывают влияние именно на эти медиаторноспецифичные диффузные модулирующие системы мозга, а представления о структурной организации и функциональной роли этих систем лежат в основе современных воззрений на патогенез ряда психических заболеваний.

ХОЛИНЕРГИЧЕСКАЯ СИСТЕМА

Ацетилхолин (АХ) традиционно открывает список так называемых классических медиаторов. Именно он стал первым эндогенным веществом, для которого была доказана медиаторная функция. Само соединение было идентифицировано в начале XX в., когда Г. Дейл изучал токсическое действие неизвестного вещества, содержавшегося в некоторых партиях спорыньи. Тогда было показано, что АХ имитирует эффекты раздражения парасимпатических нервов. Спустя несколько лет своими знаменитыми

опытами О. Леви доказал, что АХ выделяется из окончаний блуждающего нерва, опосредуя его влияния на сердце. Сегодня АХ — один из наиболее изученных нейротрансмиттеров. Это неудивительно, поскольку он найден за пределами ЦНС в местах, легко доступных для исследования. АХ — нейромедиатор, выделяемый всеми эфферентными аксонами ЦНС, то есть во всех первых синапсах вне мозга. Это означает, что он опосредует передачу возбуждения в симпатических и парасимпатических ганглиях вегетативной нервной системы, в мозговом веществе надпочечников и с нервных окончаний на скелетные мышцы. Позднее было обнаружено, что холинергические нейроны и их синаптические терминали широко распределены и по всему мозгу. Однако центральное действие АХ до сих пор гораздо менее понятно не только по сравнению с его ролью на периферии, но даже относительно других, открытых позднее нейротрансмиттеров (например, дофамина или ГАМК).

Молекула АХ состоит из двух частей: **холина**, который образуется при расщеплении липидов, и ацетата — остатка уксусной кислоты. Холин не образуется в ЦНС, а транспортируется туда кровью. В организм он попадает с пищей или образуется в печени. Холин содержится во многих продуктах, например, в яичном желтке, печени и овощах. Его концентрация в мозге возрастает после еды. В цитоплазму нейронов холин активно накачивается мембранными транспортерами. Вторая часть молекулы АХ — ацетат присоединяется к холину с помощью фермента холин ацетилтрансферазы (ХАТ), которая переносит его из молекулы ацетил-*CoA*. Коэнзим А (*CoA*) является сложной молекулой, представляющей часть пантотеновой кислоты (одного из витаминов группы В). Он образуется в митохондриях и принимает участие во многих биохимических реакциях в организме. Синтез АХ идет в цитоплазме нейрона, в том числе в нервных окончаниях. Фермент, необходимый для этого (ХАТ), образуется в шероховатой эндоплазматической сети тела клетки и транспортируется оттуда в аксонные терминали. ХАТ специфична для холинергических нейронов, и создание специальных методов для ее определения существенно способствовало выявлению холинергических путей в мозге. Показано, что концентрация АХ остается относительно постоянной и в состоянии покоя, и при активации нервных волокон. Поэтому предполагают, что выделение медиатора из терминалей увеличивает его синтез, повышая активность фермента. Соединений, подавляющих активность (ингибиторов) ХАТ, не создано, но такие препараты, как гемихолин и триэтилхолин, конкурирующие с холином за захват в терминали, снижают образование АХ. Введение холина, напротив, повышает уровень медиатора в мозге, и это иногда используется в терапевтических целях. Таким образом, лимити-

рующим фактором при образовании АХ является транспорт холина через нейрональную мембрану.

АХ не распределен равномерно по нейрону. Только 20% его содержится в соме, а основная часть, 80%, складируется в синаптических пузырьках. Половина этого количества составляет «стабильный пул», а другие 40% образуют «лабильный пул». Это и есть основной источник высвобождающегося АХ. Препаратов, которые влияли бы на депонирование АХ, нет. Но существуют экспериментально используемые соединения, которые, вероятно, блокируют упаковку АХ в везикулы и таким образом вызывают медленное снижение выделения АХ.

Нарушение нормального выделения АХ приводит к серьезным последствиям. Выше уже упоминались некоторые природные токсины, которые блокируют или, наоборот, усиливают выделение АХ. Первым в этом ряду стоит **ботулиновый токсин**. Его продуцирует в анаэробных условиях бактерия *Clostridium botulinum*. Чаще он образуется в пище, обычно в консервах, при нарушениях санитарных норм ее приготовления и хранения. Употребление такой пищи ведет к чрезвычайно тяжелому отравлению (ботулизму). Оно проявляется расстройством деятельности желудочно-кишечного тракта (сухость во рту, тошнота, рвота, вздутие и боли в животе, диарея), сердечно-сосудистой системы (тахикардия и повышение артериального давления), нарушениями зрения и мышечной слабостью. Это прогрессивно нарастают парасимпатический и двигательный параличи. К сожалению, нередко наступает смерть в результате острой дыхательной недостаточности. Несмотря на то, что он невероятно токсичен (для мышей его летальная доза составляет 10^{-9} мг), ботулиновый токсин применяется в медицине для снятия некоторых видов местных мышечных спазмов, например, блефароспазма (спазма век). А сегодня он широко используется в косметологии для коррекции морщин в виде препарата Ботокс. Очевидно, что при этом препарат должен вводиться прямо в мышцу в тщательно рассчитанной малой дозе. При таком использовании из-за прочного и длительного связывания токсина гарантируется его местное действие, которое может продолжаться несколько недель. **Яд пауков черных вдов** менее токсичен, смертность от их укусов составляет около 5%. Но весьма чувствительны к его действию дети и старики или люди с ослабленным здоровьем. Поскольку токсин стимулирует выделение АХ, симптомы отравления связаны с активацией в первую очередь вегетативных (парасимпатических и симпатических) влияний на внутренние органы (слюнотечение, рвота, обильное потоотделение, тахикардия и повышение артериального давления) и нарастанием мышечных спазмов. Смерть может наступить в результате инсульта, сердечной недостаточности и остановки дыхания.

Холинергические рецепторы

Еще Г. Дейл обнаружил у АХ два типа эффектов — «мускариновый» и «никотиновый». Гораздо позднее стало понятно, что эти эффекты опосредуются взаимодействием АХ с двумя типами рецепторов. Они были открыты, когда выяснилось, что на них действуют разные вещества. А еще позднее один тип рецепторов был отнесен к ионотропным, а второй — к метаботропным. Ионотропные холинергические рецепторы активирует никотин, поэтому они получили название **никотиновых** холинорецепторов (н-холинорецепторов). С метаботропными рецепторами взаимодействует мускарин. Их назвали **мускариновыми** холинорецепторами (м-холинорецепторами). Напомним, что АХ опосредует передачу во всех первых синапсах по выходе из ЦНС. В нервно-мышечном соединении, в вегетативных ганглиях и мозговом веществе надпочечников (см. рис. 2.1.В) он осуществляет быструю передачу через никотиновые рецепторы, прямо связанные с Na^+-каналами. Их активация приводит к мембранной деполяризации. Но АХ также опосредует парасимпатические влияния на гладкие и сердечную мышцы, на клетки желез и, кроме того, выделяется из некоторых симпатических терминалей на потовых железах. Здесь осуществляется более медленная и длительная синаптическая передача через мускариновые рецепторы с участием систем вторичных мессенджеров. В ЦНС находятся оба типа, но количественно преобладают метаботропные мускариновые рецепторы. Соотношение мускариновых и никотиновых рецепторов в мозге 100 : 1.

Никотиновые рецепторы пентамерные, то есть они образованы пятью белковыми молекулами (субъединицами), окружающими ионный канал. Для каждой из этих субъединиц существуют несколько вариантов. Их сочетания различны для периферических, ганглионарных и центральных никотиновых рецепторов, что и обусловливает отличия этих рецепторов по чувствительности к разным соединениям. **Кураре,** точнее его основное действующее вещество — тубокурарин, блокирует никотиновые рецепторы. Поскольку эти рецепторы имеются в скелетных мышцах, кураре, как и ботулиновый токсин, взывает паралич. Однако эффект кураре развивается гораздо быстрее. Это вещество выделяют из разных видов растений Южной Америки, где оно и было открыто и использовалось с древности для нанесения на кончики стрел и дротиков. Животное, раненное такой стрелой, в течение нескольких минут падает, прекращает дышать и погибает. Сегодня тубокурарин (и другие соединения такого действия) используется при проведении операций для расслабления и временного паралича мышц. Таким же действием обладает **альфа-бунгаротоксин** — еще один компонент яда кобры. Напомним, что бета-бунгаротоксин, как ботулотоксин, препятствует высвобождению медиатора из пресинапса. Такое сочетание токсинов гарантирует смерть жертвы!

Никотиновые рецепторы в ЦНС опосредуют передачу возбуждения с коллатералей мотонейронов на тормозные клетки Рэншоу в передних рогах спинного мозга. Эти рецепторы найдены и преимущественно изучены в гиппокампе, коре мозга и вентральной области покрышки среднего мозга. Здесь они не только располагаются на постсинаптической мембране, но могут быть ауто- и гетерорецепторами. Показано, что активация этих рецепторов, приводящая к открыванию Na^+-каналов, способствует выделению таких нейромедиаторов, как АХ, НА, ДА, глутамат и ГАМК.

Мускариновые рецепторы опосредуют широкое разнообразие эффектов в различных периферических органах. Несмотря на это, атропин — блокатор этих рецепторов, одинаково эффективен против всех мускариновых реакций. **Атропин** — один из алкалоидов белладонны (растение семейства пасленовых). С древности женщины капали в глаза сок этого растения, чтобы выглядеть привлекательнее, отсюда название («красавка»). Атропин не только расширяет зрачок, блокируя холинергические влияния глазодвигательного нерва на круговую мышцу радужки (для этого он используется офтальмологами). Он вызывает целый ряд эффектов, блокируя влияния других парасимпатических нервов. Например, он устраняет действие блуждающего нерва на сердце, вызывая тахикардию, и на желудочно-кишечный тракт, снижая секреторную функцию его желез и замедляя перистальтику. С повышением дозы начинают проявляться центральные эффекты. Сначала возникает возбуждение, беспокойство, галлюцинации. Не зря существует народное выражение «белены объелся». В этом растении содержится не только атропин, но целая смесь атропиноподобных алкалоидов. При введении еще б**о**льших доз атропина развивается коматозное состояние (глубокая потеря сознания), вывести из которого можно только введением холинопозитивных препаратов, например, антихолинэстераз.

Относительно недавно фармакологическими методами и методами молекулярной биологии удалось разделить м-холинорецепторы на пять подтипов (M_1–M_5). Они имеют различную чувствительность к определенным веществам и отличаются локализацией в нервной системе (ЦНС и ПНС) и в синапсе. Так, M_1 рецепторы опосредуют большинство центральных постсинаптических мускариновых эффектов, а M_2 — это преимущественно пресинаптические ауторецепторы.

По структуре мускариновые рецепторы сильно отличается от никотиновых. Это белковая молекула с единственной субъединицей, относящаяся к группе рецепторов с 7 трансмембранными переходами (доменами). Рецепторы семейства M_1 (M_1, M_3, и M_5) структурно сходны и их активация запускает через G-протеин каскад внутриклеточных биохимических реакций. Это приводит к подавлению мембранного тока K^+ и способствует таким образом передаче возбуждения. M_2 и M_4 рецепторы тоже имеют струк-

турное сходство и объединяются в семейство M_2. Активация этих рецепторов опосредованно (через разные G-протеины) приводит либо к открыванию K^+-каналов, либо к закрыванию Ca^{2+}-каналов. В обеих ситуациях будет развиваться гиперполяризация мембраны, а во втором случае еще произойдет и снижение высвобождения АХ. Последний эффект характерен для активации пресинаптических рецепторов, которыми в большинстве и являются M_2.

M_1 холинорецепторы преобладают в неокортексе и гиппокампе (где заканчиваются афферентные волокна) и в стриатуме (где АХ выделяется из интернейронов). Напротив, M_2 рецепторов больше в базальных отделах конечного мозга, откуда начинаются восходящие холинергические пути. Такое распределение соответствует представлению о постсинаптической локализации M_1 рецепторов и пресинаптическом аутоторможении нейронов через M_2 рецепторы.

Расщепление выделившегося АХ происходит в синаптической щели ферментом ацетилхолинэстеразой (АХЭ), которая связана с внешней мембраной нейрона. Фермент синтезируется в телах холинергических нейронов, транспортируется в аксонные терминали и там выделяется в синаптическую щель. АХЭ пытались использовать в качестве маркера при исследовании структурной организации холинергической системы. Но оказалось, что она не специфична для холинергических волокон. АХЭ — самый активный из катаболических ферментов (см. Тему 2). Подавление его активности препаратами с общим названием антихолинэстеразы приводит к увеличению продолжительности жизни АХ и вероятности его взаимодействия с постсинаптическими рецепторами. Это оборачивается усилением холинергических влияний на клетки-мишени. Среди препаратов этого класса есть сильнодействующие токсины, но много и лекарств, используемых с разными терапевтическими целями. О них тоже уже упоминалось выше.

Структурная организация и функциональная роль холинергической системы мозга пока все еще не достаточно ясны. Морфологически холинергическая система изучена в основном на животных, в частности у крыс. Полагают, что у человека она имеет сходное строение. АХ выявляется в вентральных рогах спинного мозга (см. выше) и ряде структур головного мозга (рис. 4.1). При этом наивысшая концентрация медиатора отмечается в стриатуме, где сосредоточены холинергические интернейроны, в ядрах шва и в коре мозга, где АХ выделяется из терминалей афферентных волокон. Наиболее изучены две крупные диффузные модулирующие холинергические системы:

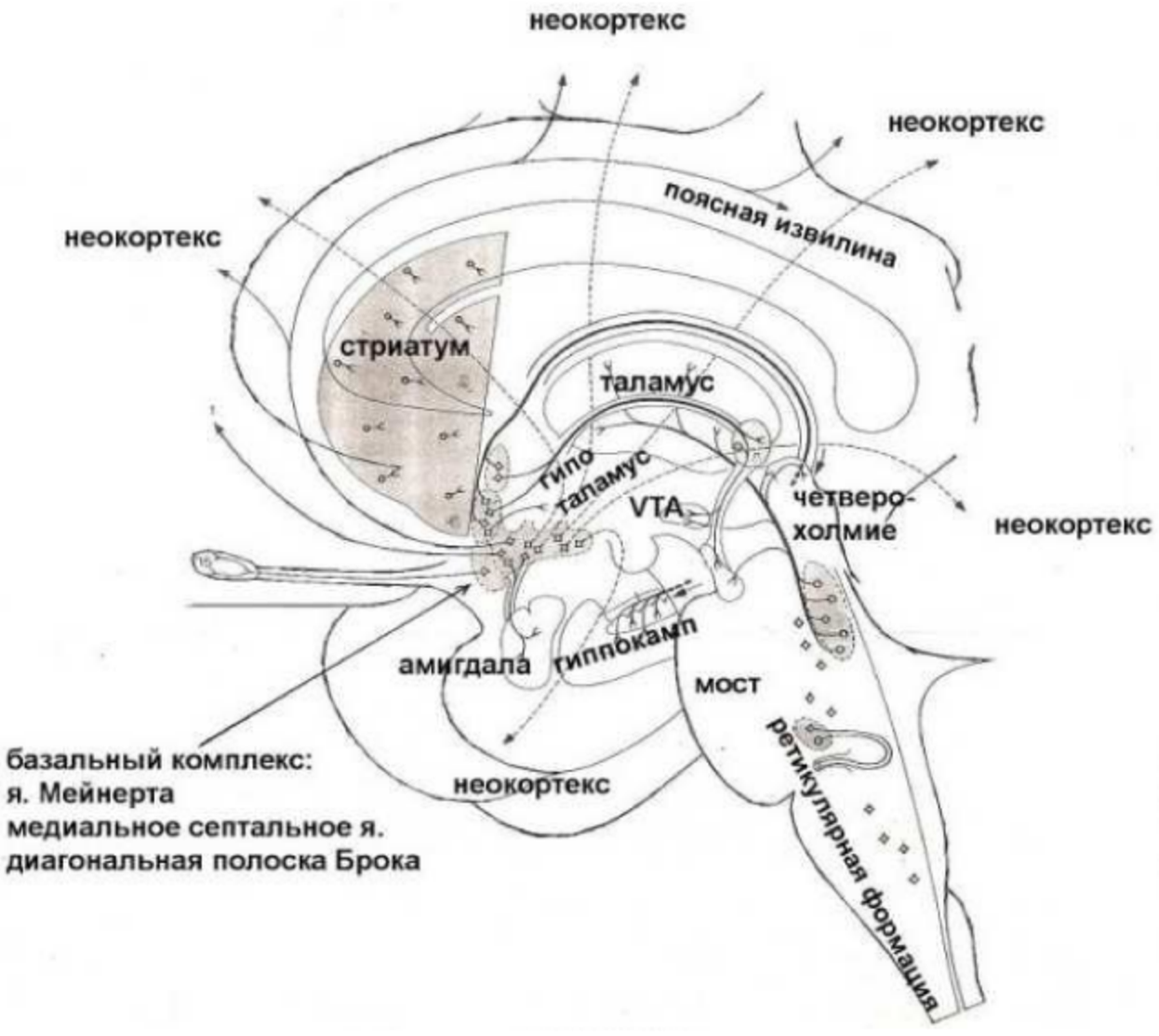


Рис. 4.1. Центральная холинергическая система.
Отмечены основные группы холинергических нейронов и их связи
(по R. Nieuwenhuys. Chemoarchitecture of the Brain. Springer-Verlag, 1985, 234 p.)

1) Совокупность холинергических нейронов дорсолатеральной части моста и покрышки среднего мозга (**потномезенцефалотегментальный комплекс**). Нейроны комплекса осуществляют в основном возбуждающее влияние на ряд мозговых структур. В таламусе они (совместно с норадренергическими и серотонинергическими влияниями) регулирует возбудимость сенсорных релейных ядер, в частности латерального коленчатого тела. Эти нейроны обеспечивают связь между стволом мозга и комплексом холинергических нейронов базальной области конечного мозга, опосредуя активирующие воздействия ретикулярной формации на конечный мозг. Стимуляция нейронов дорсальной части моста приводит к увеличению содержания АХ в стриатуме, гиппокампе и фронтальной коре на 350%! На основании анализа связей и функциональной активности этих нейронов

предполагается их участие в регуляции цикла сон-бодрствование. При этом особую роль отводят группе уровня моста (педункуло-понтийное ядро покрышки). Поскольку резкое возрастание залповой активности этих нейронов предшествует наступлению фазы быстрого сна (REM), их связывают с ее протеканием. Наконец, нейроны того же ядра дают проекции к дофаминергическим нейронам вентральной покрышки среднего мозга. Их возбуждающие влияния опосредованы н-холинорецепторами. Это служит основанием для включения данной части холинергической системы в так называемую систему награды и позволяет объяснить аддиктивный потенциал никотина и широкую распространенность курения табака.

2) **Комплекс базальной области конечного мозга**. Здесь холинергические нейроны распределены среди нескольких связанных ядер, расположенных в сердцевине конечного мозга, медиально и ниже от базальных ганглиев. В составе комплекса наиболее крупными и известными являются **базальное ядро Мейнерта** и **медиальное ядро перегородки (медиальное септальное я**.). Нейроны ядра Мейнерта осуществляют основную холинергическую иннервацию коры мозга, транслируя на нее активирующие влияния восходящей ретикулярной формации ствола. АХ повышает возбудимость кортикальных нейронов, его выделение увеличивается при судорожной активности. Диффузный характер распределения холинергических терминалей дает основание для признания существенной роли этой системы в поддержании состояния бодрствования. Медиальное септальное ядро вместе с волокнами других нейронов комплекса обеспечивает холинергической иннервацией гиппокамп и модулирует его функции, включая формирование определенных видов памяти. Однако в целом функции нейронов этого комплекса остаются неясными. Интерес к ним значительно возрос, когда было установлено, что эти клетки в числе первых гибнут при развитии болезни Альцгеймера. Это заболевание характеризуется прогрессивным и выраженным снижением памяти и других когнитивных функций. В пользу холинергической гипотезы заболевания свидетельствует тот факт, что основными средствами терапии сегодня являются антихолинэстеразные соединения обратимого типа (**галантамин, ривастигмин, донепезил**). Недавно в арсенале медиков появился новый препарат этой группы, **тетрагидроаминоакридин**. Он обратимо, но длительно блокирует АХЭ. Однако механизм поддерживающего память влияния АХ пока остается неизвестным.

Таким образом, в целом центральная холинергическая диффузная система, наряду с другими медиаторными системами, вовлечена в регуляцию цикла сон-бодрствование и общей возбудимости в течение периода бодрствования. Кроме того, она может играть особую роль в процессах обучения и формирования памяти.

Роль АХ при психопатологии не известна. Нет и холинергических препаратов, которые бы использовались для лечения каких-либо психических заболеваний. Тем не менее, очевидно, что АХ так или иначе участвует в протекании различных психических процессов и в осуществлении разных видов поведения. Об этом свидетельствуют эффекты химических веществ, влияющих на холинергическую передачу. Так, введение физостигмина (антихолинэстерзное средство обратимого типа действия) приводит к усилению тревоги, депрессии, двигательной заторможенности, и эти его эффекты снимаются атропином. Другие ингибиторы АХЭ необратимого типа действия (фосфорорганические соединения) являются известными токсинами. При отравлениях ими развивается возбуждение и судороги. Агонист оксотреморин вызывает не только тремор, но и выраженную тревогу и даже чувство ужаса. Ареколин — алкалоид, содержащийся в плодах арековой пальмы (близок по строению к мускарину и ацетилхолину, усиливает слюноотделение, снижает кровяное давление, вызывает сокращение гладкой мускулатуры, сужение зрачков) в небольших дозах возбуждает, а в больших — угнетает ЦНС. Блокаторы мускариновых рецепторов (атропин и скополамин) ухудшают память. Как упоминалось выше, в патогенезе болезни Альцгеймера существенную роль отводят холинергической системе. Атропин в средних дозах возбуждает, а скополамин оказывает седативный эффект (он, кроме того, снимает симптомы укачивания и используется для этого в виде пластырей).

Наконец, многие побочные эффекты нейролептиков и антидепрессантов обусловлены прямым вмешательством в холинергические процессы или компенсаторными реакциями на это вмешательство, поэтому для поддержания баланса между медиаторными системами в психиатрической практике часто используются холинергические препараты.

♦ МОНОАМИНЕРГИЧЕСКИЕ СИСТЕМЫ

В эту группу входят катехоламины (дофамин, норадреналин и адреналин), серотонин и гистамин.

КАТЕХОЛАМИНЫ называются так, поскольку их молекулы содержат катехольное ядро (бензольное кольцо с двумя расположенными в соседних положениях гидроксильными группами) и аминогруппу. Все биогенные катехоламины образуются из аминокислоты тирозина. В ходе синтеза (рис. 4.2) при участии специфических ферментов последовательно возникают ДА — НА — адреналин. Они служат медиаторами разных, удаленных друг от друга групп нейронов. Это объясняется тем, что разные

нейроны обладают разными наборами ферментов. Так, в дофаминергических нейронах нет ферментов, необходимых для образования НА и адреналина, а в норадренергических — отсутствует фермент, преобразующий НА в адреналин.

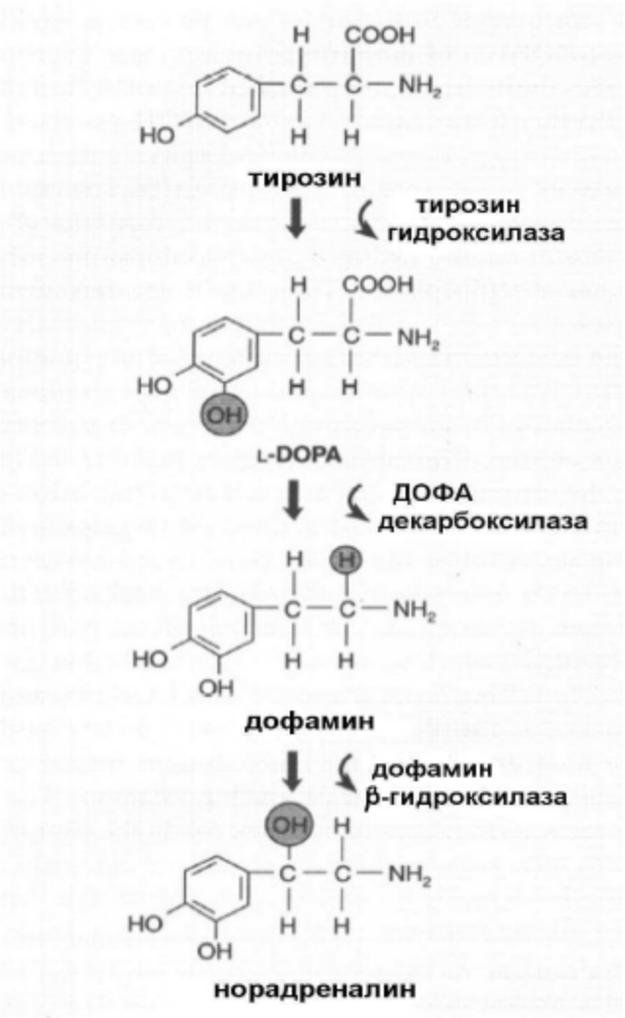


Рис. 4.2. Биосинтез катехоламинов

Тирозин попадает в организм с продуктами питания или образуется в печени из другой, незаменимой, аминокислоты фенилаланина при участии фермента фенилаланин гидроксилаза. Недостаточность этого фермента является причиной фенилкетонурии — генетически обусловленной патологии, проявляющейся нарушениями деятельности нервной системы и умственной отсталостью. Тирозин синтезируется в мозге или попадает туда с помощью транспортера, который активно, то есть с затратой энергии, переносит и некоторые другие аминокислоты. Из тирозина в нейронах образуется L-ДОФА (диоксифенилаланин) при участии фермента тирозин гидроксилазы (ТГ). В нормальных случаях количество тирозина в мозге намного выше, чем требуется, чтобы полностью насытить фермент. По-

этому дополнительное введение тирозина в организм не увеличивает уровень синтезирующихся из него медиаторов (в отличие от ситуации с образованием серотонина из аминокислоты триптофана, см. ниже). В этом случае говорят, что фактором, лимитирующим образование катехоламинов, является ТГ. Сколько их образуется, зависит от количества ферментативного белка и его активности. Уровень медиаторов в нейронах регулируется по-разному. В норадренергических при необходимости увеличения синтеза НА происходит повышение экспрессии гена, кодирующего фермент. В дофаминергических нейронах повышается активность фермента за счет процессов фосфорилирования (а изменение экспрессии гена ТГ наблюдается очень редко). Существует несколько механизмов регуляции активности фермента. Она снижается при повышении уровня медиатора в цитоплазме нейрона (это так называемое торможение продуктом синтеза). Катехоламины подавляют активность фермента, конкурируя за необходимый ему кофермент — тетрагидробиоптерин. При повышении функциональной активности нейронов и, соответственно, увеличении выделения медиатора, синтезирующая активность фермента повышается и за счет ионов Ca^{2+}, входящих в это время в пресинапс. Это служит поддержанию требуемого уровня передатчика. Синтетическое соединение **альфа-метилпаратирозин,** которое используется в фармакологических экспериментах, подавляет активность ТГ, что приводит к истощению запасов ДА и НА в мозге.

Из L-ДОФА в цитоплазме катехоламинергических нейронов очень быстро образуется ДА при участии фермента ДОФА декарбоксилаза. Необходимым для него коферментом является пиридоксальфосфат (витамин B_6). Поскольку фермент участвует в превращениях и других ароматических аминокислот (например, триптофана), его называет декарбоксилазой L-ароматических аминокислот. Дофамин при его введении в организм не попадает в мозг, так как не проходит через ГЭБ. ДОФА, напротив, преодолевает его и быстро превращается в ДА. Поэтому введение этого соединения в виде препарата **L-ДОФА** используется для повышения уровня мозгового ДА при лечении паркинсонизма. Часто вместе с этим препаратом назначаются **карбидопа** или **бенсеразид**. Эти вещества блокируют фермент ДОФА декарбоксилазу, но только на периферии, так как они не проходят через ГЭБ. В результате больше L-ДОФА попадает в мозг и там больше образуется ДА.

Синтезированный ДА депонируется в синаптических пузырьках. Здесь он недосягаем для каталитических ферментов. В дофаминергических нейронах на этой стадии заканчивается образование медиатора, и он готов участвовать в передаче нервного импульса. В норадренергических и адренергических нейронах продолжаются его преобразования. Синаптические везикулы этих нейронов содержат фермент дофамин-β-гидроксилазу, который преобразует ДА в НА. В норадренергических нейронах это финаль-

ный этап синтеза медиатора. А дальнейшее превращение НА в адреналин происходит только в двух нейрональных группах ствола мозга (см. ниже). В цитоплазме их клеток содержится необходимый для этого фермент фенилэтиламин-N-метилтрансфераза. Кроме того, фермент имеется в мозговом веществе надпочечников. Образующийся там адреналин выделяется в кровь и оказывает гормональное влияние на функции различных органов и тканей организма. Активность и количество данного фермента регулируется глюкокортикоидами (гормонами стресса) и гормоном роста.

Перенос ДА через везикулярную мембрану осуществляется транспортером общим для моноаминов, то есть для катехоламинов и серотонина. Этот белок является мишенью для ряда химических соединений, например, резерпина, действие которого описано выше (см. Тему 3).

На синтез и выделение катехоламинов оказывает регулирующее влияние активация пресинаптических ауторецепторов. Обычно это механизм отрицательной обратной связи — повышение функциональной активности нейрона и, соответственно, выделения медиатора приводит через активацию ауторецепторов к снижению его синтеза и выделения.

Посредническое действие катехоламинов, как и большинства классических нейромедиаторов, ограничивается во времени их обратным захватом в пресинаптические окончания. Реаптейк осуществляется мембранными белками-транспортерами. Поскольку они переносят молекулы медиаторов против концентрационного градиента (в некоторых случаях цитоплазматическое содержание медиатора в 10 000 раз больше, чем в синаптической щели), процесс требует затраты энергии. Этому служит котранспорт ионов Na^+ внутрь пресинаптических окончаний. Важно подчеркнуть, что механизм обратного захвата характеризуется насыщением (количество белков-транспортеров ограничено) и может работать в обоих направлениях. В определенных ситуациях транспортеры начинают переносить молекулы медиатора из пресинаптических окончаний в синаптическую щель, то есть способствовать его выделению. Белки-транспортеры ДА и НА имеются не только на пресинаптических мембранах нейронов, но и на участках аксонов за пределами синапса. Вероятно, их мишенью являются молекулы медиатора, диффундировавшие из синаптической щели. Кроме того, транспортеры катехоламинов присутствуют в мембранах астроцитов, окружающих синапсы. Любопытно, что в клетках гипоталамуса, выделяющих ДА в портальную систему гипофиза, экспрессия гена транспортера ДА подавлена. Очевидно, это связано с тем, что нет необходимости в обратном захвате медиатора, поскольку ДА выбрасывается в кровь и уносится ее током от места выделения.

Транспортеры ДА и НА, несмотря на значительное сходство в строении, специфичны. В результате дофаминергические терминали не накапливают НА, а норадренергические — ДА. Это позволило создать препара-

ты, избирательно блокирующие обратный захват этих медиаторов. Так, блокатор транспортера ДА **номифензин** практически не влияет на обратный захват НА, а антидепрессант **ребоксетин**, напротив, довольно избирательно подавляет его реаптейк. Однако сходство этих переносчиков позволяет таким веществам как амфетамин и нейротоксин 6-ОНДА[1], конкурируя с обоими медиаторами, попадать и накапливаться и в дофаминергических и в норадренергических нейронах. А кокаин и вовсе блокирует транспортеры моноаминов (ДА, НА и серотонина). Напомним, что подавление обратного захвата медиаторов приводит к подъему их уровня в синаптической щели, а потому и к усилению передачи нервного импульса. Длительная блокада транспортеров катехоламинов приводит к уменьшению количества этих транспортных белков, что соответствует подавлению экспрессии их генов. В последние годы стало понятно, что считывание информации с этих генов очень динамично меняется под влиянием различных факторов. Поэтому нейромедиаторные транспортные белки привлекают сегодня повышенное внимание исследователей в связи с развитием и лечением таких заболеваний, как паркинсонизм и депрессия.

Катехоламины, подвергшиеся реаптейку в пресинаптические окончания, вновь пополняют синаптические пузырьки (75%) или расщепляются с помощью фермента моноаминоксидазы (МАО). У человека этот фермент существует в виде двух изоформ $МАО_А$ и $МАО_В$, которые являются продуктами двух разных генов, расположенных на Х хромосоме. Имея на 70% совпадение в аминокислотной последовательности, эти варианты фермента различаются по распределению в мозге, субстратной специфичности и чувствительности к ингибиторам их активности. Оба фермента присутствуют не только в мозге, но и в других тканях. $МАО_А$ осуществляет окислительное дезаминирование НА, адреналина, серотонина, ДА, а также других моноаминов, образующихся в организме или попадающих в него с пищей (например, тирамина). Субстратом для $МАО_В$ служат ДА и тирамин (и другие сходные с ним по строению амины).

Открытие двух форм МАО позволило создать препараты избирательно блокирующие $МАО_А$ или $МАО_В$. В результате новыми эффективными средствами существенно пополнился список антидепрессантов. Новые препараты оказались гораздо более безопасными по сравнению с первыми неселективными ингибиторами МАО (ИМАО), применявшимися для лечения депрессии с конца 1950-х гг. В клетках МАО связана с внешними мембранами митохондрий. Подавление ее активности приводит к тому, что

[1] 6-ОНДА захватывается нервными окончаниями и быстро в них окисляется до соединения, которое разрушает их в течение нескольких дней. Используется в фармакологических экспериментах. Для избирательного разрушения дофаминергических нейронов и защиты норадренергических клеток токсин вводят на фоне блокатора обратного захвата НА дезметилимипрамина.

в цитоплазме сохраняется больше молекул медиатора, и большее их количество пополняет синаптические везикулы. В этой ситуации при передаче импульса происходит увеличение выделения медиатора. Некоторые соединения связываются с МАО необратимо, тогда для восстановления функции фермента требуется синтезировать его заново и доставить из тела нейрона в синаптические окончания. Таков механизм действия многих первых антидепрессантов из группы блокаторов МАО. Основная проблема их клинического применения связана с взаимодействием этих препаратов с другими химическими соединениями, не только лекарственными, но и пищевыми. Последнее получило название «**сырной реакции**». Это не столь уж частое, но очень опасное осложнение проявляется выраженной симпатической активацией, которая может привести к гипертоническим кризам и инсультам. Механизм ее следующий. В ряде пищевых продуктов (сыре, копченостях, красном вине, шоколаде и пр.) содержится тирамин. Обычно он, попадая в организм, расщепляется МАО, находящейся в клетках стенки кишечника, и не доходит в существенном количестве даже до крови. У людей, принимающих ИМАО, этот так называемый «ферментативный щит» заблокирован. Поэтому пищевой тирамин попадает в кровь, а с ней и в мозг, где с помощью мембранных транспортеров накачивается внутрь норадренергических нейронов. В клетках тирамин (как и амфетамины) нарушает работу везикулярных переносчиков и приводит, в конце концов, к значительному повышению уровня НА в цитоплазме. В результате начинается импульс-независимое выделение медиатора в синапсы, приводящее к чрезмерной симпатической активации. Во избежание таких угрожающих состояний при лечении классическими ИМАО требуется соблюдение строгой диеты. В этом нет необходимости при использовании современных избирательных блокаторов фермента. Так, для повышения уровня НА (и серотонина) в мозге используется препарат **моклобемид**. Он в основном блокирует активность $МАО_А$, при этом тирамин и ДА продолжают подвергаться расщеплению $МАО_В$, и гипертонических реакций не возникает. При необходимости усилить или поддержать дофаминергическую передачу (главным образом при лечении паркинсонизма) применяют селективный ингибитор $МАО_В$ **селегилин**.

Несмотря на то, что ДА и НА имеют общее происхождение и значительное сходство механизмов депонирования, выделения и инактивации, это самостоятельные нейромедиаторы, они взаимодействуют со специфическими рецепторами и образуют отдельные медиаторные системы.

Катехоламины обнаруживаются в нейронах животных, принадлежащих самым разным таксономическим группам. В начале 1960 г. шведские исследователи Дальстрём и Фукс выявили 15 групп катехоламинергических нейронов в мозге млекопитающих, отделив их при этом от серотонинергических. Их принято обозначать как А1–А 16 (не существует группы

A3). А затем были разделены и скопления норадренергических и дофаминергических клеток. Все они расположены на протяжении от продолговатого мозга до обонятельной луковицы, при этом большинство катехоаминергических групп (A1, A2, A4–A10) находятся в стволе мозга. Скопления A11–A15 расположены в гипоталамусе и одна группа (A16) в безымянной субстанции базальной части конечного мозга (у человека).

НОРАДРЕНЕРГИЧЕСКАЯ СИСТЕМА

Норадреналин (НА) высвобождается из окончаний большинства постганглионарных симпатических волокон и хромаффинных клеток мозгового вещества надпочечников. Именно это способствовало открытию данного медиатора в числе первых (почти одновременно с АХ). История НА началось более ста лет назад и связана с исследованиями симпатоадреналовой системы, осуществляющей нейрогуморальную регуляцию деятельности внутренних органов. В конце XIX в. было обнаружено, что вытяжка из надпочечников животных оказывает сосудосуживающий и прессорный эффекты. А уже через несколько лет американский биохимик и фармаколог Джон Абель выделил из надпочечников овец чистое действующее вещество, которое назвал **эпинефрином** (от греческого epi nephron — над почкой). Вскоре Джокичи Такамине независимо от Дж. Абеля разработал технологию получения из мозгового слоя надпочечников активного вещества, описал его химическую формулу и дал название **адреналин** (от латинского ad renal — над почкой). С тех пор используются оба эти синонима. Было установлено, что во многом действие адреналина совпадает с эффектами раздражения симпатических нервов, и в 1904 г. Томас Элиот высказал предположение, что симпатические аксоны возбуждают периферическую ткань посредством выделяемого ими адреналина или его прямого предшественника. Спустя почти четверть века Уолтер Кэннон выделил из окончаний симпатических нервов химическое вещество и назвал его симпатином. Поскольку на одни органы симпатин оказывал возбуждающее действие, а на другие — тормозное, У. Кэннон сделал вывод, что имеется два вида вещества: симпатин E (excitatory, возбуждающий) и симпатин I (inhibitory, тормозный). Исследования продолжались, и постепенно становилось ясно, что хотя вещество, выделяемое симпатическими волокнами, и подобно адреналину, однако спектры их действия не совсем совпадают. Наконец, в 1946 г. шведский ученый Ульф фон Эйлер, ученик Г. Дейла уже открывший к тому времени субстанцию Р и простагландин, идентифицировал и доказал ключевую роль норадреналина как медиатора симпатической нервной системы. В 1970 г. он был удостоен Нобелевской премии по физиологии и медицине. Позднее была выявлена медиаторная функция НА

и в ЦНС. Однако до настоящего момента трудно с достаточной определенностью оценить роль этого нейротрансмиттера в деятельности мозга.

Норадреналин служит непосредственным предшественником адреналина, который в основном является гормоном мозгового вещества надпочечников, а его медиаторная роль в ЦНС незначительна. Это следует иметь в виду, поскольку рецепторы, взаимодействующие с НА принято называть адренергическими, так как они чувствительны и к адреналину. Кроме того, часто и сами нейроны, выделяющие НА, называют адренергическими, а вещества, вмешивающиеся в медиаторную функцию НА, делят на адренопозитивные, или адреномиметики, и адренонегативные, или адреноблокаторы.

Большая часть норадренергических нейронов расположены в стволе (группы А1–А7) (рис. 4.3). Скопления А1 и А2 лежат в продолговатом мозге и играют важную роль в вегетативной и эндокринной регуляции.

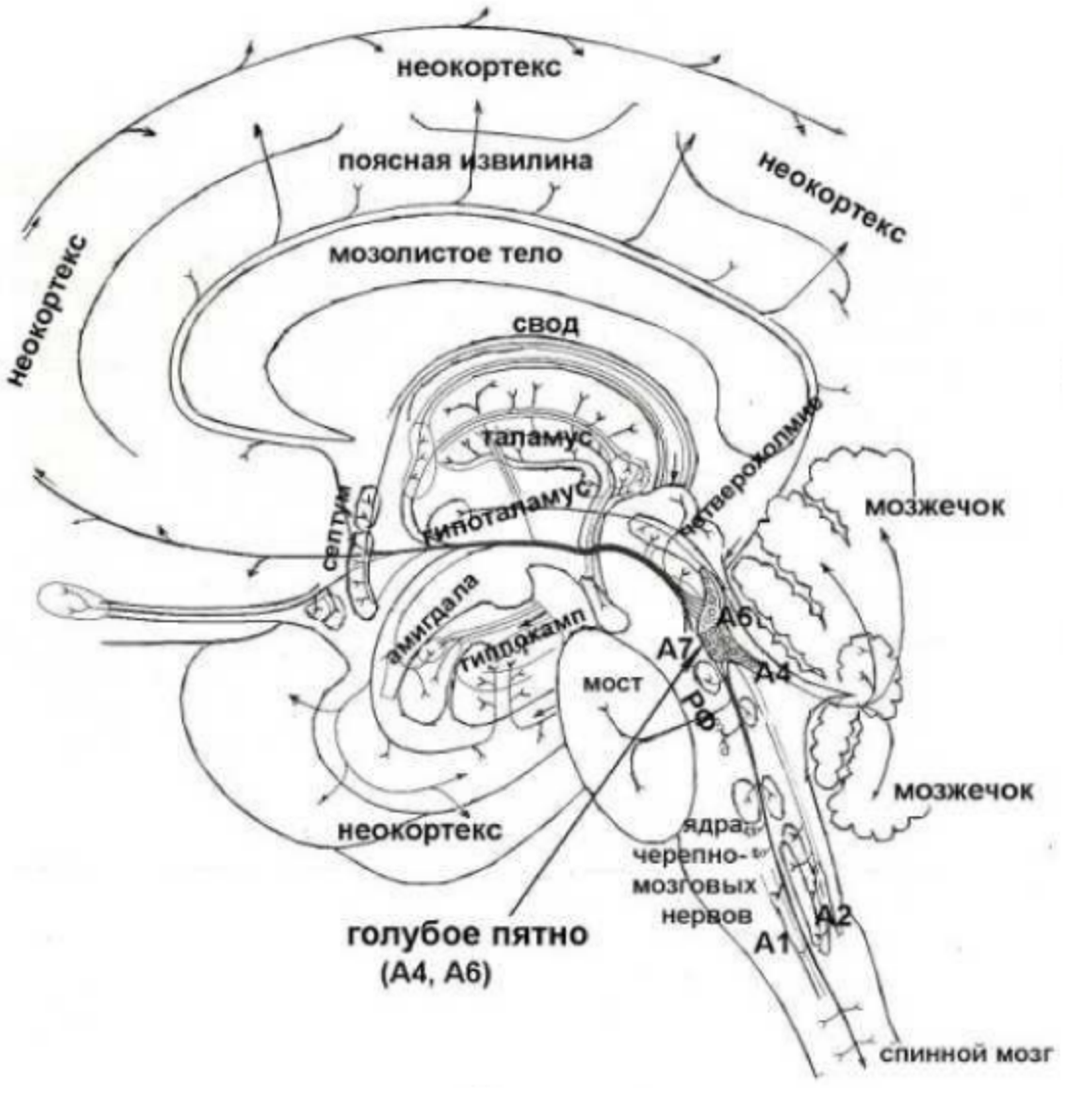


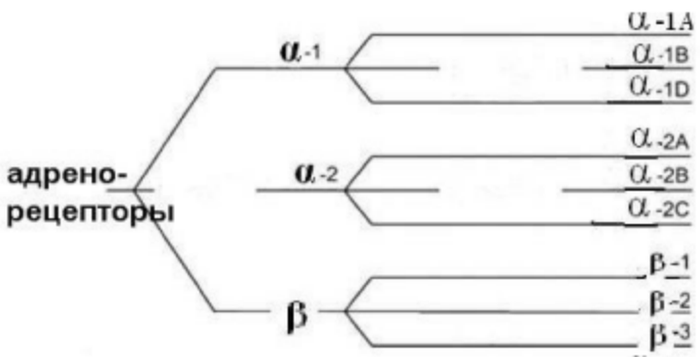
Рис. 4.3. Центральная норадренергическая система. Отмечены основные группы норадренергических нейронов (А1,А2, А4, А6 и А7) и их мишени (по R. Nieuwenhuys. Chemoarchitecture of the Brain. Springer-Verlag, 1985, 234 p.)

Вместе с тем они иннервируют и вышележащие части мозга: гипоталамус, амигдалу, септум и пириформную кору. Другие норадренергические нейроны сосредоточены в верхней части моста. Самое крупное их скопление (45% от общего количества) находится в голубом пятне (locus coeruleus). У человека здесь насчитывается примерно 20 000 норадренергических нейронов (у крыс по 1500 на каждой стороне). Название ядра связано с его прижизненной окраской, которая, как и в случае с черной субстанцией (см. ниже), обусловлена содержащимися в этих нейронах гранулами липопротеинового пигмента меланина. Отличительной чертой этих нейронов является чрезвычайно выраженная дивергентность их проекций. Эти нейроны обеспечивают интенсивную иннервацию буквально всего мозга, от обонятельного бугорка до спинного мозга. Примерно половина нейронов одновременно дают проекции к коре мозга и мозжечку. Это обеспечивается тем, что от аксонов этих нейронов отходит большое количество коллатералей, и их варикозные расширения образуют множество синапсов по ходу. В результате один нейрон устанавливает до 250 000 синаптических контактов в разных частях ЦНС! Рядом в латеральной части покрышки моста находится еще одно скопление норадренергических нейронов, дающих столь же широкие проекции.

Адренорецепторы

Существует несколько типов адренорецепторов. Все они относятся к метаботропным, поскольку связаны с G-протеинами. Адренорецепторы расположены не только в нервной системе, но буквально по всему телу, так как обеспечивают реакции на НА и адреналин всех органов и тканей. Поскольку эти реакции множественны и чрезвычайно разнообразны, У. Кэннон предположил существование возбуждающего и тормозного симпатинов (см. выше). Однако еще в 1906 г. Г. Дейл, изучая влияние алкалоидов спорыньи на эффекты адреналина и стимуляции симпатических нервов, высказал мнение о существовании двух типов рецепторов. Он предполагал, что через одни осуществляются возбуждающие эффекты адреналина, и их «парализуют» эргоалкалоиды, противодействуя медиатору. На другие же, опосредующие тормозные ответы на адреналин, алкалоиды не влияют. В 1948 г. американский фармаколог Раймонд Алквист опубликовал работу, имевшую важнейшее значение для фармакологии и физиологии вегетативной нервной системы. Исследовав и сравнив эффекты шести близких по строению катехоламинов (в том числе адреналина и норадреналина) в экспериментах на разных видах животных, а также на изолированных органах, он сделал два принципиальных вывода. Во-первых, один симпатический медиатор может опосредовать и возбуждающие и тормозные реакции. Во-вторых, существует два типа адренорецепторов. Он обозначил их как α- и β-адренорецепторы. Хотя, как это обычно

бывает, точка зрения Р. Алквиста не получила поддержки сразу, позднее она была принята и сегодня составляет основу современной классификации адренорецепторов. Спустя 20 лет произошло разделение β-адренорецепторов на β_1 и β_2. Основанием тому послужили различия в распределении этих рецепторов и результатах их активации. Оказалось, что β_1-адренорецепторы представлены в сердце и их активация приводит к повышению частоты и силы сердечных сокращений. Стимуляция β_2-адренорецепторов в бронхах вызывает расслабление их гладкой мускулатуры. Спустя некоторое время уже α-адренорецепторы разделили на α_2 — те, что расположены на синаптических терминалях и активация которых приводит к снижению выделения НА, и постсинаптические α_1. Эти подтипы рецепторов различаются по сродству к таким препаратам как **клонидин** и **йохимбин** (см. ниже). Фармакологический подход, базирующийся на использовании селективных агонистов и антагонистов рецепторов, по-прежнему остается основным для разграничения типов/подтипов не только адренергических, но и других медиаторных рецепторов. На основании этого, а также молекулярного (учитывающего аминокислотную последовательность рецепторных белков) критериев сегодня различают 9 подтипов адренорецепторов:



Активация **α_1-адренорецепторов** через стимуляцию G-протеина приводит к образованию вторичных посредников (инозитолтрифосфата и диацилглицерола), в результате этого в клетках-мишенях открываются Ca^{2+}-каналы или запускаются внутриклеточные каскады биохимических превращений. В ЦНС это способствует повышению возбудимости постсинаптических нейронов. На периферии эти рецепторы расположены на гладкомышечных волокнах кровеносных сосудов и других органов и опосредуют их сокращение. Активация этих рецепторов в сердце приводит к развитию положительного инотропного эффекта (повышению силы сердечных сокращений), в печени — к увеличению расщепления гликогена.

α_2-адренорецепторы расположены как пре-, так и постсинаптически и опосредуют тормозные влияния адренергических нейронов и в мозге, и

на периферии. Это объясняется тем, что данные рецепторы связаны с двумя видами G-протеина, стимуляция которых приводит к подавлению образования циклического АМФ (цАМФ), повышению тока K^+ и снижению тока Ca^{2+} через нейрональную мембрану. Эти процессы лежат в основе регуляции функциональной активности адренергических нейронов с помощью ауторецепторов. Если рецепторы расположены на пресинаптической мембране, они активируются собственным медиатором при повышении его уровня в синаптической щели, в результате чего происходит снижение выделения НА из пресинаптических окончаний. Этот механизм способствует сохранению запаса трансмиттера и защите постсинаптической клетки от чрезмерной стимуляции. В ЦНС эти рецепторы могут быть и гетерорецепторами и влиять на выделение медиатора ненорадренергическими нейронами (например, серотонинергическими). Если ауторецепторы расположены на дендритах или теле нейронов, медленная гиперполяризация, развивающаяся в ответ на стимуляцию этих рецепторов, приводит к снижению импульсной активности нейрона.

Все **β-адренорецепторы** опосредуют возбуждающие влияния или повышают чувствительность постсинаптических клеток к возбуждающим входам. Их активация через стимуляцию G-протеина приводит к повышению синтеза цАМФ, увеличению проводимости мембраны для Ca^{2+} и снижению тока K^+. β_1 и β_2 рецепторы широко, но не одинаково распределены в мозге. Так, в коре полушарий преобладает подтип β_1, а в мозжечке β_2 рецепторы. Функциональное значение этого пока не ясно. β_1-адренорецепторы являются постсинаптическими, а β_2 могут находиться как на пост-, так и на пресинапсе, играя роль ауторецепторов. Однако, в отличие от пресинаптических α_2-адренорецепторов, они являются звеном механизма положительной обратной связи. Их активация не снижает, а усиливает выделение НА из пресинаптических окончаний. К такому же результату (усилению выделения медиатора) приводит стимуляция β-адренорецепторов, играющих роль гетерорецепторов.

Все адренорецепторы, кроме подтипа β_3, широко представлены как на периферии, так и в мозге и опосредуют как возбуждающие, так и тормозные влияния. β_3-адренорецепторы найдены только за пределами ЦНС, преимущественно в жировой ткани, где они играют важную роль в процессах липолиза (расщепления жиров). На периферии адренорецепторы опосредуют широкий спектр реакций со стороны органов и тканей на НА, выделяющийся из окончаний симпатических нервов, и гуморально распространяющийся адреналин — гормон мозгового слоя надпочечников. Активация определенных адренорецепторов сопровождается развитием характерных эффектов (см. табл.), а все вместе они обеспечивают реализацию симптомокомплекса, названного У. Кэнноном «реакцией борьбы или бегства». При этом адреналин стимулирует оба типа рецепторов (α и β), а норадре-

налин действует преимущественно через α-адренорецепторы, его сродство к β рецепторам, особенно β_2, существенно ниже, чем у адреналина.

Эффекты, опосредуемые активацией α и β адренорецепторов в органах и тканях

Активация α_1 адренорецепторов	*Активация β_1 адренорецепторов*	*Активация β_2 адренорецепторов*
Сокращение гладких мышц сосудов кожи, слизистых оболочек, ЖКТ, почек и др. приводит к их сужению и повышению артериального давления	Увеличение частоты и силы сердечных сокращений	Расширение сосудов скелетных мышц, печени и др.
Сокращение радиальной мышцы зрачка (мидриаз — расширение зрачка)	Замедление моторики и снижение тонуса кишечной стенки	Снижение тонуса мышечной стенки бронхов
Торможение деятельности ЖКТ: – замедление моторики и снижение тонуса кишечной стенки; – сокращение сфинктеров ЖКТ		Увеличение расщепления гликогена в скелетных мышцах и печени Увеличение секреции инсулина поджелудочной железой
Сокращение миометрия		Расслабление или ослабление сокращений беременной матки

Лекарственные препараты, влияющие на адренергическую передачу, делят на адренопозитивные (или адреномиметики) и адренонегативные (или адреноблокаторы). Они могут прямо действовать на адренорецепторы (тогда их называют, соответственно, адреномиметиками и адреноблокаторами прямого действия) или влиять на пресинаптические механизмы синаптической передачи (препараты непрямого действия или симпатомиметики и симпатолитики, соответственно). Большинство лекарственных средств, влияющих на адренергическую передачу, используются в общей медицинской практике.

Адреномиметики (адреналин, норадреналин, мезатон, галазолин, нафтизин, эфедрин) при их введении в организм стимулируют адренорецепторы и усиливают эффекты эндогенных медиаторов (см. Табл.). Обычно эти препараты применяют для влияния на сердечно-сосудистую и дыхательную системы. Так, адреналин увеличивает частоту и силу сокращений сердца, иногда при остановках сердца для восстановления сердечной деятельности его вводят прямо в сердечную мышцу. Сосудосуживающее действие адреномиметиков обусловливает их использование для повышения

артериального давления (норадреналин, мезатон), уменьшения кровотечения из поверхностных сосудов кожи и слизистых (адреналин, например, в стоматологии), снятия бронхоспазмов у детей и при бронхиальной астме, для уменьшения воспалительных процессов и уменьшения секреции слизистых при насморке и конъюнктивитах (мезатон, галазолин, нафтизин и др.). Норадреналин не проходит через ГЭБ, а адреналин проникает слабо, но оказывает при этом возбуждающий эффект, который проявляется беспокойством, тревогой, повышением кортикальной активности, что выражается реакцией десинхронизации ЭЭГ.

Эфедрин — алкалоид кустарниковых растений вида *эфедра*, является непрямым адреномиметиком. По строению, механизму действия и центральным эффектам сходен с амфетамином (см. ниже), но влияет преимущественно на адренергическую передачу. При введении в организм из-за структурного сходства с катехоламинами он захватывается мембранными транспортерами пресинаптических нейронов вместо НА. В нервных окончаниях он препятствует упаковке медиатора в синаптические пузырьки, что приводит к увеличению выделения НА. Кроме того, эфедрин сам слабо стимулирует адренорецепторы. Препарат оказывает сосудосуживающее, прессорное, бронхолитическое и психостимулирующее действие, которое может проявляться бессонницей, беспокойством, возбуждением и тремором.

Клонидин (клофелин) — активирует α_2-адренорецепторы на периферии и в мозге. Поскольку этими рецепторами представлены пресинаптические ауторецепторы, регулирующие интенсивность выделения медиатора в синаптическую щель, их стимуляция клонидином приводит к снижению выделения НА в центральных синапсах (в том числе в сосудодвигательном центре ствола мозга) и из симпатических окончаний на эффекторах. Это проявляется в первую очередь снижением симпатических влияний на внутренние органы (симпатолитическим действием): уменьшением частоты и объема дыхания, брадикардией, снижением сосудистого тонуса и артериального давления, уменьшением секреции ренина почками. В связи с таким профилем действия клонидин используется в качестве антигипертензивного средства. Однако у него имеются и достаточно выраженные центральные эффекты, в первую очередь это седативное, успокаивающее действие, которое может проявляться сонливостью, чувством усталости. При передозировке препарата или его совместном приеме с другими средствами, угнетающими ЦНС, например, с алкоголем, может произойти потеря сознания и коллапс (угрожающее жизни состояние организма, характеризующееся внезапным падением кровяного давления и ухудшением кровоснабжения мозга и других жизненно важных органов).

Йохимбин — блокатор α_2-адренорецепторов, алкалоид дерева *Йохимбе*, произрастающего в центральной Африке, и некоторых других расте-

ний, в том числе Раувольфии змеиной, из корней которой получают резерпин. Действие йохимбина противоположно действию клонидина. Блокируя пресинаптические α_2-рецепторы, это соединение нарушает нормальную регуляцию выделения медиатора, что приводит к подъему уровня НА в центральных и периферических синапсах. Это проявляется симптомами активации симпатической системы и признаками возбуждения ЦНС (бессонница, тремор, беспокойство). Йохимбин — признанный анксиоген, то есть вещество, вызывающее чувства тревоги и страха у людей и животных. В медицине он используется для восстановления половой потенции у мужчин.

Резерпин — симпатолитик, истощает запасы моноаминов, в том числе НА, в нервной системе (подробное описание см. ниже), поэтому нарушает симпатическую регуляцию вегетативных функций. Оказывает угнетающее действие на ЦНС, при его длительном приеме развивается депрессия.

Существует ряд препаратов, избирательно или не избирательно влияющих на β-адренорецепторы. Они применяются главным образом в кардиологии и при бронхолегочной патологии. Так, неселективный блокатор β-адренорецепторов **пропранолол** или **атенолол,** избирательно блокирующий β_1-адренорецепторы, используются при лечении ишемической болезни сердца, сердечной аритмии и в качестве гипотензивных средств. При их приеме могут проявляться и центральные эффекты в виде общей слабости, утомляемости, снижении внимания и скорости реакции, возможно развитие депрессии. Средства, стимулирующие β-адренорецепторы (добутамин — β_1-адреномиметик, сальбутамол — β_2-адреномиметик), напротив, оказывают стимулирующее действие на ЦНС и могут вызывать психомоторное возбуждение, агрессивность, панику, галлюцинации, нарушения памяти.

Таким образом, даже беглое перечисление эффектов, которые вызывают вещества, вмешивающиеся в адренергическую передачу, показывает, что ее снижение связано с симптомами угнетения ЦНС и, напротив, активация адренергической системы на уровне поведения проявляется возбуждением.

Какова же **функция норадренергической системы в мозге**? Исследования на животных показывают, что нейроны голубого пятна вовлечены в регуляцию различных процессов и функциональных состояний, например таких, как цикл сон-бодрствование, внимание, обучение и память, бдительность, тревога и депрессия, а также в осуществлении пищевого, полового и других видов поведения. Наиболее активны нейроны этой группы при появлении в окружающей обстановке неожиданных неболевых стимулов. В это время повышается выделение НА в различных отделах

мозга, например, в коре, получающей адренергические входы из голубого пятна, и в гипоталамусе, адренергическую иннервацию которого обеспечивают группы нейронов латеральной покрышки. При повторных предъявлениях индифферентных раздражителей высвобождение медиатора постепенно снижается. Но если такой раздражитель становится условным стимулом, его предъявление вызывает повышение уровня НА в коре, но не в гипоталамусе. Таким образом, нейроны голубого пятна вовлечены в формирование адаптивных поведенческих реакций при изменении значимости средовых сигналов. Минимальная активность нейронов этой группы регистрируется у животных (крыс и обезьян), когда они спокойно сидят, занимаются грумингом или едят.

Поскольку норадренергические проекции широко и диффузно распределены по всей ЦНС, неудивительно, что пока роль этой медиаторной системы характеризуется в самых общих выражениях. На основании экспериментальных и клинических наблюдений, принято считать, что норадренергические влияния, повышая возбудимость и реактивность клеток-мишеней, повышают общую реактивность мозга, ускоряют и делают более эффективными процессы, протекающие в сенсорных и двигательных системах.

ДОФАМИНЕРГИЧЕСКАЯ СИСТЕМА

Медиаторная роль дофамина была выявлена значительно позднее, чем НА. Это произошло в конце 1950-х гг. К этому времени химическая природа передачи нервного импульса была признана только в отношении периферических синапсов, а в ЦНС предполагался преимущественно электрический способ передачи. Роль медиаторов при этом отводилась лишь АХ и НА. Группа шведских фармакологов под руководством Арвида Карлсона изучала в экспериментах на мышах и кроликах эффекты резерпина. Сегодня это антигипертензивное средство, а тогда его широко использовали и для лечения психических заболеваний. Этот препарат вызывает у животных угнетение и особое состояние, при котором они длительно могут сохранять приданную им экспериментатором неудобную и неестественную позу. Такое состояние называется каталепсией. Ранее эта же группа ученых обнаружила, что после введения резерпина НА почти полностью исчезает в мозге и в других тканях. Чтобы противодействовать эффектам резерпина, они решили ввести L-ДОФА — предшественник НА и адреналина. Дело в том, что поднять уровень НА в мозге введением самого НА невозможно, поскольку он не проходит через ГЭБ. L-ДОФА же, как и другие аминокислоты, хорошо преодолевает этот барьер. Результат эксперимента, по словам А. Карлсона, был потрясающим. Уже через 15

минут после введения препарата животные, до того лежавшие на боку, «встали и побежали», они выглядели абсолютно бодрыми и подвижными. Однако, к изумлению исследователей, нейрохимический анализ не выявил повышения содержания НА в мозге животных, он по-прежнему оставался чрезвычайно низким. Тогда ученым и пришла мысль о дофамине, который в то время рассматривался только как непосредственный предшественник НА при его синтезе. В лаборатории был разработан специальный метод определения ДА в мозге. Дальнейшие исследования показали, что содержание ДА в мозге не уступает содержанию НА, а резерпин истощает не только запасы НА, но и ДА и серотонина; и что к тому времени, когда наблюдается «пробуждающий» эффект L-ДОФА, именно содержание ДА возвращается к исходному уровню. Следующий логический шаг имел важнейшие последствия для науки о мозге и медицины. Поскольку исследователи обнаружили, что основное количество ДА содержится в стриатуме — структурном образовании, которое функционально связывают с контролем движений, а резерпин вызывает двигательные нарушения у людей, напоминающие симптомы паркинсонизма, они сформулировали гипотезу, связавшую эти факты воедино. Согласно ей, ДА вовлечен в осуществление контроля за движениями, снижение содержания ДА в мозге приводит к развитию паркинсонизма, а восполнение запасов ДА с помощью L-ДОФА может помогать людям, страдающим этим заболеванием. С этой гипотезой А. Карлсон выступил в 1958 г. на одном из международных симпозиумов и… Она была встречена практически единодушным скепсисом. Это стимулировало дальнейшие исследования группы А. Карлсона. С помощью разработанного ими гистохимического метода было показано, что ДА, НА и серотонин в мозге содержатся в телах и аксонах нейронов подобно тому, как НА в периферической нервной системе. Так не только была доказана медиаторная роль дофамина и серотонина, но и началась смена представлений о механизме межнейронной коммуникации в пользу его химической природы. «За открытия, связанные с передачей сигналов в нервной системе» в 2000 г. А. Карлсон был удостоен Нобелевской премии в области физиологии и медицины.

Клетки, синтезирующие ДА, имеются у насекомых и червей, а структурная организация дофаминовой системы очень сходна в ряду позвоночных, и отличия, безусловно, существующие между приматами и другими видами, носят скорее количественный, а не качественный характер. Дофаминергические нейроны распределены по всему мозгу от нижних отделов ствола до обонятельной луковицы и сетчатки (рис. 4.4). Их скопления принято обозначать как А8–А 14. Две (иногда говорят о трех) наиболее крупные совокупности таких нейронов, расположенные в области моста и покрышки среднего мозга, относятся к диффузным модулирующим системам.

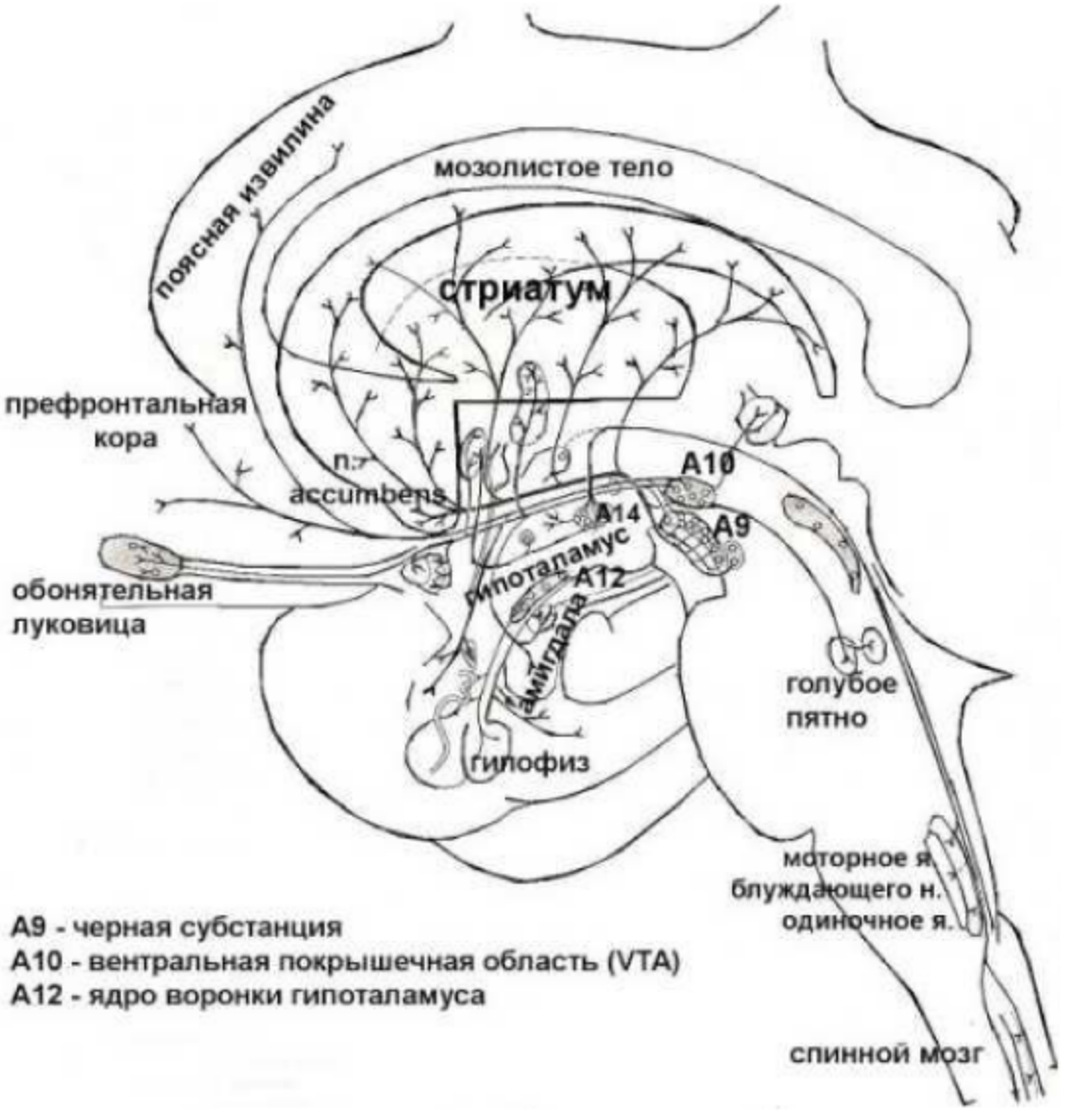


Рис. 4.4. Центральная дофаминергическая система.
Отмечены основные группы дофаминергических нейронов и их мишени
(по R. Nieuwenhuys. Chemoarchitecture of the Brain.
Springer-Verlag, 1985, 234 p.)

1. **Нигростриатная система**. Большинство (70%, это около 400 000 клеток) дофаминергических нейронов в мозге человека найдены в компактной части черной субстанции (*substantia nigra*, SN). Это группа A9. Прижизненная окраска этой структуры у человека и приматов (в отличие от других животных) связана с тем, что в телах нейронов содержатся гранулы нейромеланина. Аксоны этих нейронов формируют основную часть нигростриатного пучка, идущего в стриатум (хвостатое ядро и скорлупу), и, кроме того, в амигдалу. Аксоны расположенных рядом нейронов, обозначаемых как A8, дополняют этот пучок. Стриатум — важнейшая часть базальных ганглиев, осуществляющих контроль движений. Гибель нейронов черной субстанции является причиной развития тяжелого прогрессирующего заболевания — болезни Паркинсона. В целом функция дофами-

новых нейронов этой группы оценивается как облегчающая инициацию моторных реакций.

2. Из среднего мозга берет начало другая дофаминергическая система. Группа клеток, лежащая вентральнее черной субстанции в покрышке среднего мозга, обозначается как A10 или вентральная тегментальная область (VTA). Аксоны этих клеток иннервируют обширные области коры и структуры лимбической системы. Это так называемая **мезокортиколимбическая дофаминовая система**. Часто ее разделяют на две самостоятельные части.

Одна — **мезолимбическая система,** начинается с нейронов VTA, которые дают проекции сразу к нескольким лимбическим структурам, таким как прилежащее ядро (*n. accumbens*), амигдала, гиппокамп, септальные ядра, обонятельный бугорок. Как известно, лимбическую систему связывают с осуществлением эмоциональных реакций и переживанием эмоций. Кроме того, входящее в ее состав прилежащее ядро рассматривают как одно из центральных звеньев «системы награды» и активно исследуют в связи с формированием разного рода зависимостей.

Вторая — **мезокортикальная система,** составлена нейронами, тоже лежащими в VTA, но их аксоны проецируются на области лобной коры и переднюю поясную извилину. Функционально эту систему связывают с формированием краткосрочной памяти, планированием и выработкой стратегии поведения при решении различных задач.

Обе эти системы вовлечены в формирование психических расстройств. В первую очередь внимание исследователей направлено на них в связи с расшифровкой причин и механизмов патогенеза шизофрении. Сегодня основными лекарственными средствами при этом заболевании являются **нейролептики** (**антипсихотики**) — препараты, главный компонент действия которых заключается в блокировании дофаминовых рецепторов.

3. Отдельно выделяется **тубероинфундибулярная система**. Скопления дофаминовых нейронов в нижних отделах гипоталамуса (в дугообразном и перивентрикулярном ядрах) направляют волокна к срединному возвышению, образуя тубероинфундибулярный тракт. Выделяющийся из их окончаний ДА регулирует секрецию пролактина аденогипофизом, подавляя ее через активацию дофаминовых рецепторов, расположенных на клетках железы.

Другие дофаминовые нейроны образуют небольшие скопления в гипоталамусе, в продолговатом мозге (где входят в состав дорсального моторного ядра блуждающего нерва и ядра одиночного пути), в области центрального серого вещества среднего мозга (ЦСВ).

Содержание ДА в разных областях мозга соответствует распределению основных проводящих путей этой системы. Наибольшее количество

ДА выявляется в стриатуме, меньше в прилежащем ядре и обонятельном бугорке, в коре мозга содержание медиатора в 100 раз меньше, чем с стриатуме.

Хотя менее 1% мозговых нейронов содержат ДА, этот медиатор связан с осуществлением различных физиологических функций и форм поведения. Пока б**о**льшая часть данных о роли ДА получена в экспериментах на животных или культурах тканей, а также в клинических условиях при использовании дофаминергических препаратов. Однозначно охарактеризовать действие ДА на клетки-мишени невозможно. Он приводит к развитию как возбуждающего, так и тормозного постсинаптического потенциала. Зависит это от типа постсинаптических рецепторов.

Дофаминовые рецепторы

Все они являются метаботропными. Изначально были выявлены две их разновидности, которые стали обозначать как $Д_1$ и $Д_2$ рецепторы. В 1979 г. было обнаружено, что активация одних рецепторов ($Д_1$) приводит к повышению активности внутриклеточного фермента аденилатциклазы и, соответственно, увеличению синтеза цАМФ, играющей роль вторичного посредника. Активация других рецепторов ($Д_2$) не приводила к такому эффекту, зато вызывала торможение выделения пролактина из клеток гипофиза. Эти два эффекта ДА оказались независимыми. Исследования радиолигандного связывания с использованием меченых ДА и галоперидола (нейролептика, с выраженным антидофаминовым действием) показали наличие определенных мест связывания этих соединений на мембранах нейронов. А позднее было продемонстрировано, что антипсихотическая активность препаратов четко коррелирует с их аффинностью к этим местам связывания. Их стали обозначать как $Д_2$ рецепторы. Сегодня выделено пять видов дофаминовых рецепторов. Их принято разделять на два семейства: $Д_1$, которое включает $Д_1$ и $Д_5$ рецепторы, и $Д_2$, куда входят $Д_2$, $Д_3$ и $Д_4$ рецепторы. Вероятно, в дальнейшем число разновидностей обоих семейств увеличится. 90% дофаминовых рецепторов в мозге являются $Д_2$ рецепторами.

$Д_1$ рецепторы в основном расположены постсинаптически, их активация приводит к увеличению образования цАМФ и стимуляции процессов фосфорилирования в клетках-мишенях. Каков при этом будет конечный ответ (возбуждающий или тормозный), зависит от того, какой каскад химических превращений запускается в конкретном нейроне.

$Д_2$ рецепторы могут быть и пост-, и пресинаптическими. Их активация приводит к повышению проницаемости мембраны для ионов K^+ и, соответственно, к развитию ее гиперполяризации, а также к блокированию потенциал-зависимых Ca^{2+}-каналов. Когда эти рецепторы работают как пресинаптические ауторецепторы, это приводит к снижению выделения ДА.

Этому же способствует подавление активности ТГ (фермента синтеза ДА), связанное со стимуляцией дофаминовых ауторецепторов. Ауторецепторы также имеются на телах и дендритах дофаминовых нейронов. Их активация приводит к снижению импульсной активности нейронов.

Многие природные или синтетические химические соединения оказывают свое действие, вмешиваясь в процессы дофаминергической передачи. Изучение их эффектов помогает оценить функциональную роль этой медиаторной системы мозга.

L-ДОФА — агонист ДА. С антирезерпиновых эффектов этого соединения началась история нейромедиатора дофамина. Поскольку L-ДОФА является непосредственным предшественником ДА, введение его в организм повышает уровень медиатора в мозге. Сегодня этот препарат используется при лечении паркинсонизма. При передозировках он вызывает гиперкинезы и психомоторное возбуждение, напоминающее симптомы шизофрении.

Резерпин — антагонист ДА. Алкалоид, выделяемый из корней кустарника (*Rauvolfia serpentina)*, произрастающего в Индии, уже около 3 тысяч лет назад использовался местным населением при укусах змей, так как оказывал на пострадавших успокаивающее действие (в некоторых районах Индии он используется до сих пор). В западной медицине до появления нейролептиков он применялся при психозах и в качестве антигипертензивного средства. Действие этого соединения связано с нарушением процесса депонирования моноаминов в синаптические везикулы, что приводит к истощению запасов медиаторов (ДА, НА и серотонина) в мозге. Резерпин подавляет двигательную активность, вызывает каталепсию у животных и развитие симптомов паркинсонизма у людей, снижает артериальное давление, понижает температуру тела.

Кокаин и амфетамин (и его производные, например, наркотик метилендиоксиметамфетамин, MDMA, известный как «Экстази») — агонисты НА и ДА, являются мощными стимуляторами ЦНС. Они осуществляют свои эффекты через моноаминергические системы. Эти вещества вызывают у человека чувство повышенной активности, бодрости и самоуверенности, оживление и эйфорию, уменьшают потребность в сне и снижают аппетит. Оба эти вещества — симпатомиметики, так как вызывают периферические эффекты, свойственные активации симпатической нервной системы, например, они повышают артериальное давление и частоту сердечных сокращений, расширяют зрачки.

Кокаин получают из листьев кустарникового растения коки (*Erythroxylum coca)*, которое первоначально произрастало на северо-западе Южной Америки и использовалось местным населением в течение сотен лет. Сегодня оно выращивается в ряде регионов мира. В середине 19в. кокаин за-

везли в Европу и Северную Америку в качестве пищевой добавки, обладающей лечебными свойствами. Так, кока-кола изначально (в 1886 г.) изготавливалась как лечебное средство, содержащее кокаин и кофеин. З. Фрейд одним из первых (в 1884 г.) испробовал на себе и описал эффекты кокаина. Он рекомендовал использовать его для лечения депрессий и опийных зависимостей. Известно, что по совету ученого его друг стал принимать кокаин, чтобы избавиться от морфинизма, развившегося у него из-за употребления морфина для купирования хронической боли, от которой страдал этот человек. В результате, избавившись от морфийной зависимости, он стал очень быстро употреблять все бо**л**ьшие дозы кокаина. И скоро обнаружились все отрицательные эффекты и последствия употребления этого препарата. В больших дозах кокаин вызывает психотическое возбуждение, галлюцинации и характерный зуд (симптом «мурашек», который описывается как ползание насекомых или змей под кожей). Сейчас эти симптомы, впервые описанные другом З. Фрейда, рассматриваются как признаки передозировки кокаина и амфетаминов. В 1880-х гг. в западных странах отмечалась «кокаиновая эпидемия». Он свободно продавался в аптеках. Многие известные люди (политики, актеры, художники, писатели или герои их произведений, например, Шерлок Холмс) употребляли кокаин. В1897 г. кокаин был получен в результате лабораторного синтеза. В начале XX в. в Европе он активно использовался как местный анестетик (см. выше), в частности как средство от зубной боли. Потом его использование значительно сократилось, но вновь увеличилось в конце 1960-х. Основной причиной тому стали строгие меры по ограничению использования амфетамина.

Амфетамин (отечественное название **фенамин**) был синтезирован в 1887 г., но его психостимулирующее действие было выявлено незадолго до начала Второй мировой войны. Поэтому в военные годы он получил широкое распространение и использовался солдатами (в основном летчиками) для снятия усталости и поддержания их в боевой готовности. После войны амфетамин можно было приобрести без рецепта врача как стимулирующее средство и средство против насморка. Применялся амфетамин и для подавления аппетита с целью снижения массы тела. Вскоре стало ясно, что, как и кокаин, амфетамин обладает высоким аддиктивным потенциалом и опасен в больших дозах.

И кокаин и амфетамин блокируют обратный захват ДА и НА в нервные окончания из синаптической щели, продлевая и усиливая эффекты этих медиаторов. Стимулирующее действие обоих соединений не наблюдается, если запасы этих медиаторов в мозге истощены введением альфа-метилтирозина, блокирующего их синтез. У амфетамина механизм действия намного сложнее, чем у кокаина. Кокаин, связываясь с мембранными транспортерами, не переносится в терминали, а амфетамин попадает внутрь нейронов, конкурируя с медиаторами за транспортные белки. Внутри синаптических окончаний амфетамин нарушает механизм упаковки медиатора в синаптические пузырьки и снижает активность МАО. Все это приводит к значительному повышению концентрации медиаторов (ДА,

НА и серотонина) в цитоплазме, и они начинают изливаться из нейрона независимо от его состояния (возбуждения) и воздействовать на клетки-мишени.

В экспериментальной фармакологии амфетамин (фенамин) используется как тестовое вещество, влияние на эффекты которого позволяет оценивать дофамино- позитивные или негативные свойства анализируемых химических соединений. Существует несколько стандартных методик, поскольку при введении фенамина в определенных дозах у лабораторных животных разных видов развиваются характерные поведенческие изменения. В первую очередь, это заметное увеличение двигательной активности и развитие стереотипий.

Если препарат введен группе мышей, которые находятся вместе в небольшой клетке, быстро развивается феномен, получивший название **групповой токсичности**. Он заключается в том, что двигательное возбуждение одного животного усиливает возбуждение остальных членов группы, и вскоре все они оказываются вовлечены в бег по кругу, который заканчивается гибелью всех или части животных на фоне выраженной гипертермии (повышения температуры тела).

У крыс при введении фенамина в большой дозе развивается состояние, получившее название **«фенаминовая стереотипия»**. Через несколько минут после введения препарата постепенно начинает нарастать двигательная активность животного. Крыса начинает передвигаться вдоль стенок клетки, все чаще вставая на задние лапы, затем переходит на бег по кругу. Если при этом в клетке присутствует другая крыса, нарастающее возбуждение проявляется половым возбуждением независимо от пола партнера. Затем двигательная активность животного быстро снижается, но при этом оно все больше принюхивается. Наконец, крыса садится, принимая типичную позу, и совершает характерные и стереотипные круговые движения головой, непрерывно принюхиваясь. В это время животное абсолютно не реагирует ни на какие раздражители, даже на повреждение собственного носа. Стереотипия продолжается примерно в течение часа. По выходе из нее животное угнетено и совершенно обессилено.

Антидофаминовые вещества снижают или препятствуют этим эффектам фенамина.

Быстрое развитие стимулирующего и эйфоризирующего действия обусловливает, вероятно, и другой, коварный, эффект, характерный для кокаина, амфетамина и его производных — развитие психической зависимости. У людей, употребляющих эти вещества, формируется сильнейшая тяга, желание длительно и постоянно испытывать вызванное этими веществами состояние, доставляющее удовольствие. Механизм развития зависимостей пока остается неизвестным. Предполагается, что он связан с активацией мезокортиколимбической дофаминовой системы при использовании этих и, вероятно, других соединений.

Еще один препарат из числа психостимуляторов **метилфенидат** (**риталин**) так же, как кокаин и амфетамин, блокирует реаптейк ДА. Однако его используют для лечения гиперактивных детей с дефицитом внимания[1]. При этом у детей отмечается усиление тормозного контроля поведения и, по данным магнитно-резонансной томографии, активация префронтальных областей коры и стриатума, функция которых до лечения у них была снижена по сравнению со здоровыми детьми. На фоне описанных эффектов амфетамина, такой результат применения метилфенидата может восприниматься как парадоксальный. Однакоэто только еще раз свидетельствует о сложности механизмов, лежащих в основе психических процессов и поведения.

Антагонистами ДА являются классические нейролептики (**галоперидол**, **хлорпромазин** и др.) и современные антипсихотические препараты (**клозапин**, **оланзапин, рисперидон** и др.). Хотя механизм их антипсихотического действия остается не выясненным, все препараты этого класса блокируют дофаминовые $Д_2$ рецепторы. Это один из фактов, лежащих в основе дофаминовой гипотезы шизофрении.

Функциональная роль дофаминергической системы мозга

На основании анализа накопленных данных, полученных в экспериментальных исследованиях и при клиническом использовании различных химических веществ, влияющих на дофаминергическую передачу, сложилось устойчивое представление о центральных функциях этой медиаторной системы мозга. Дофамин вовлечен в эндокринную и гомеостатическую регуляцию, осуществление движений, процессы внимания, обучения и формирования зависимостей. Выше упоминалось о том, что дофаминовые нейроны (А12), расположенные в дугообразном ядре гипоталамуса, через тубероинфундибулярный тракт подавляют **выделение пролактина**[2] клетками аденогипофиза. По этой причине одним из очень неприятных побочных эффектов нейролептиков (антагонистов ДА) является развитие галактореи. При этом как у женщин, так и у мужчин происходит увеличение молочных желез и выделение из них секрета. Дофамин вовлечен **в регуляцию химического состава крови**. В хеморецептивной триггерной зоне, расположенной в нижней части IY желудочка, рядом с моторным ядром блуждающего нерва (*area postrema*) присутствует большое количество дофаминовых рецепторов. Их активация запускает защитную рвотную реакцию. Препарат **апоморфин** — агонист дофаминовых рецепторов, вызывает

---

[1] В нашей стране метилфенидат запрещен к применению.

[2] Пролактин (лактотропный гормон) — гормон, вызывающий рост и развитие молочных желез, повышает секрецию молозива и образование зрелого молока. Другие его функции пока неизвестны.

тошноту и рвоту. С этой целью его используют для аверсивного обучения, добавляя, например, в алкоголь. Из-за повышения уровня ДА в крови тошнота и рвота часто возникает и у больных паркинсонизмом при лечении L-ДОФА. Нейролептики, блокирующие дофаминовые рецепторы, напротив, оказывают противорвотное действие в различных ситуациях, кроме укачивания. Все препараты этой группы обладают этим эффектом, однако чаще в качестве противорвотных средств используется лишь несколько из них. Например, **домперидон,** непроникающий через ГЭБ, или слабо проникающий в мозг **метоклопрамид** (**церукал**).

Сегодня не вызывает сомнений, что дофамин вовлечен в **регуляцию движений** и двигательной активности. Это подтверждается эффектами химических соединений, как усиливающих, так и нарушающих дофаминовую передачу. Выше было описано действие амфетамина на животных. Он значительно повышает двигательную активность, а в больших дозах вызывает стереотипии. Такими же эффектами обладает дофаминомиметик апоморфин. L-ДОФА в терапевтических дозах уменьшает ригидность и скованность мышц, устраняет гипокинезию и тремор при паркинсонизме. Однако передозировка препарата приводит к развитию гиперкинезов. Нейролептики вызывают у животных состояние каталепсии (см. выше), а у людей — развитие симптомов, напоминающих паркинсонизм. Согласно современным представлениям, центральную роль в дофаминовом контроле двигательной сферы играет нигростриатная система. Ее интенсивное изучение началось в первую очередь в связи с изучением **паркинсонизма**. Основными признаками этого заболевания являются:

1) тремор конечностей и головы, проявляющиеся в основном в состоянии покоя,

2) брадикинезия, гипокинезия или акинезия — соответственно, замедленность, обеднение или утрата движений,

3) мышечная скованность и ригидность.

Сегодня известно, что это нейродегенеративное заболевание, развивающееся в результате прогрессивной гибели дофаминергических нейронов черной субстанции (SN) ствола мозга. Еще в начале XX столетия было обращено внимание на то, что мозг больных паркинсонизмом лишен темного пигмента, характерного для этой структуры. После выявления медиаторной роли ДА было обнаружено, что это заболевание характеризуется утратой большей части стриатного ДА. Это неудивительно, поскольку именно нейроны SN формируют нигростриатный тракт, волокна которого и выделяют в хвостатом ядре и скорлупе этот медиатор. Сейчас известно, что первые симптомы заболевания появляются, когда половина нейронов SN уже погибли, а уровень ДА в стриатуме снизился на 50% и больше. Таким образом, паркинсонизм — пока единственное нейропсихическое заболевание, связь которого с определенной медиаторной системой мозга дока-

зана. Однако почему происходит массовая или ускоренная гибель нейронов SN у некоторых людей (1% популяции старше 55 лет страдают паркинсонизмом), остается загадкой. Одно из предположений, позволяющее объяснить это, связано со «вспышкой» паркинсонизма среди молодых людей, зарегистрированной в 1982 г. в Калифорнии. Несколько таких же случаев было впервые отмечено в 1976 г. Они привлекли к себе внимание не только из-за возраста заболевших, но и потому, что заболевание развивалось всего за несколько дней! При расследовании этих случаев, было установлено, что все пострадавшие употребляли героин. Получали они его от подпольного химика, который при попытке ускорить синтез наркотика получил соединение, известное сегодня как **MPTP** (1-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридин). Это вещество вызвало огромный интерес ученых. Оно оказалось чрезвычайно токсичным. При любом способе введения, даже при попадании его на кожу и вдыхании, оно вызывает специфическую дегенерацию дофаминовых нейронов SN у людей и приматов (но не у грызунов). Но причиной гибели клеток является не MPTP. Попав в мозг, это вещество захватывается мембранными транспортерами вместо ДА и переносится внутрь нейронов, где из него образуется соединение MPP^+. Это превращение происходит при участии MAO_B. MPP^+ повреждает митохондрии, и нейрон, оставшись без источника энергии (АТФ), погибает. Введение селективного ингибитора MAO_B селегилина предотвращает развитие симптомов паркинсонизма у приматов. Эти трагические случаи не только еще раз подтвердили, что гибель нейронов SN — это все, что требуется для развития паркинсонизма, но и подкрепили предположение о том, что причиной обычных форм заболевания тоже могут быть какие-то химические агенты окружающей среды, вызывающие гибель этих нейронов.

С дисфункцией базальных ганглиев связаны и такие заболевания, как **хорея Хантингтона** и **синдром Туретта**. Их проявления в виде гиперкинезов объясняют гиперфункцией стриатума, а для оказания помощи страдающим этими недугами используются нейролептики, снижающие дофаминовые влияния на базальные ганглии.

Таким образом, очевидно, что для обеспечения нормального двигательного поведения необходимо поддержание определенного уровня ДА в мозге. И хотя механизмы дофаминергических влияний в этой сфере остаются пока не выясненными, в целом роль ДА характеризуется как облегчающая произвольные движения, инициируемые корой мозга.

Еще одна область медико-биологических исследований давно и неразрывно связана с этим медиатором. Это выявление роли ДА при **шизофрении и других психозах**. Основанием тому вновь послужили эффекты химических веществ, влияющих на дофаминергическую передачу. Так, у животных амфетамин и апоморфин вызывают характерные стереотипии. А у людей дофаминопозитивные вещества (кокаин, амфетамин и его про-

изводные, L-ДОФА, метилфенидат) провоцируют или в больших дозах приводят к развитию состояний, сходных с шизофрений, провоцируя психомоторное возбуждение, бред и галлюцинации. Напротив, ослабление психотической симптоматики происходит под влиянием соединений, ослабляющих дофаминовую передачу. Все классические нейролептики и современные антипсихотические средства блокируют Д-рецепторы. Лечение шизофрении, психозов и маний — сфера их основного клинического применения. До появления препаратов этой группы с той же целью в психиатрии использовался резерпин, истощающий запасы моноаминов в мозге. Эти факты легли в основу **дофаминергической гипотезы шизофрении**. Однако, до сих пор не удается ни доказать ее, ни опровергнуть, поскольку прямых свидетельств в пользу дофаминовой гиперфункции при этом заболевании так и не обнаружено. Очевидно, в первую очередь это связано с тем, что в отличие от паркинсонизма, выявлению патогенетических механизмов которого и роли ДА при этом способствовала относительно четкая и хорошо изученная структурная организация нигростриатной системы, в случае шизофрении внимание исследователей фокусируется на второй крупной дофаминергической системе, мезокортиколимбической. Входящие в нее нейроны осуществляют диффузные модулирующие влияния на широкий круг структур лимбической системы и различные области коры мозга. Эти образования вовлечены в осуществление разнообразных функций и видов поведения, а дофаминергическая передача в них опосредована разными видами Д-рецепторов, имеющих разную локализацию (пресинаптические, постсинаптические, ауто- и гетерорецепторы). Тем не менее, в целом сегодня позитивную симптоматику шизофрении связывают с гиперфункцией мезолимбической части системы, а негативную — с мезокортикальной.

Еще одно направление исследований направлено на изучение роли ДА в **формировании** различных **зависимостей**. После того, как в 1954 г. Джеймс Олдс и Питер Милнер описали методику внутримозговой самостимуляции и опубликовали результаты ее применения, начала формироваться концепция «системы награды» мозга, которую изначально связали с мезолимбической дофаминовой системой. Находка заключалась в следующем. После вживления электродов в определенные зоны мозга крысам их обучали нажимать на педаль, в результате чего осуществлялась электрическая стимуляция этих участков мозга. По-видимому, животные при этом получали удовольствие, поскольку быстро осваивали навык, искали в окружающей обстановке то, что связано со стимуляцией, и нажимали на педаль тысячи раз, доводя себя до полного изнеможения. Иначе говоря, результат самостимуляции в таких случаях играет роль подкрепления или «награды» при обучении определенному навыку. Амфетамин увеличивает частоту самостимуляций, а на фоне антагонистов ДА она падает. С помо-

щью этой методики было выявлено, что мозговые структуры, через которые наиболее эффективно осуществляется подкрепление адаптивного поведения, включают дофаминовые аксоны, исходящих из VTA и направляющиеся к кортикальным и глубоким областям конечного мозга. Стимуляция этого пучка сопровождается выделением ДА в прилежащем ядре. Так, сформировалось представление о том, что определенные структуры мозга, проводящие пути и нейромедиаторы вовлечены в естественное поведение (пищевое, питьевое, половое), связанное/направленное на получение удовлетворения.

На основе этого метода была разработана методика самовведения, при которой животные, обучившись нажимать на педаль, вместо электрического раздражения вводили себе химические вещества через вживленную в конкретную область мозга канюлю. При использовании определенных препаратов животные отказывались от еды и питья, предпочитая нажимать на педаль, и делали это до состояния интоксикации. Поскольку блокаторы обратного захвата ДА и агонисты Д-рецепторов усиливали самовведение, сложилось мнение, что дофамин играет ключевую роль и при формировании лекарственных (химических) зависимостей. Сегодня это представление общепринято.

Однако пока очень трудно более точно охарактеризовать роль ДА в этих видах поведения. Изначально его связывали с гедоническим компонентом подкрепления (переживание чувства удовольствия) и формированием на этой основе мотивации для осуществления соответствующего поведения в будущем. Однако не так давно двое американских нейрофизиологов Кеннет Бридж и Терри Робинсон, задумавшись над вопросом, что такое подкрепление — то, что нравится, или то, что хочется, провели эксперименты, результаты которых заставили переоценить роль ДА. Оказалось, что при выключении дофаминовых влияний (введением антидофаминовых препаратов, перерезкой волокон, идущих из VTA и др. способами) крысы, действительно, несмотря на голод, переставали есть. Однако если им на язык клали маленькие кусочки вкусной пищи, они проглатывали ее с видимым удовольствием (облизываясь). Исследователи пришли к выводу, что дофаминовые влияния необходимы для побуждения к действию, направленному на получение подкрепления (для «хотения»). Тогда же они высказали предположение, что такой механизм лежит в основе аддиктивного поведения. Действительно, в последнее время появляются различные свидетельства в пользу того, что ДА играет существенную роль во влечении (тяге), которое характеризует такое поведение и часто является причиной рецидивов у людей с зависимостями. Вместе с тем, существует мнение, что влияния ДА на прилежащее ядро следует рассматривать не в терминах «мотивация» и «подкрепление», а в связи с осуществлением сенсорных и двигательных процессов.

СЕРОТОНИНЕРГИЧЕСКАЯ СИСТЕМА

5-гидрокситриптамин (5-НТ), или серотонин — еще один медиатор из группы моноаминов. Впервые он был открыт в 1935 г. итальянским фармакологом (в то время еще студентом) Витторио Эрспамером как гормон энтерохромаффинных клеток слизистой кишечника. Неизвестный до того эндогенный амин вызывал сокращение кишки и поэтому был назван энтерамином. Действительно, более 80% серотонина организма содержится в кишечнике. В 1948 г. группа американских ученых выделила из сыворотки крови быков соединение, вызывающее сокращение кровеносных сосудов. Оно получило название серотонин. Он привлек к себе большое внимание исследователей и был обнаружен в значительных количествах в тромбоцитах и тучных клетках у человека, в составе слюны осьминогов и яда тропических жаб, его содержат бактерии и многие виды растений. Было установлено, что серотонин вместе с гистамином высвобождается из погибающих клеток и вовлекается в воспалительные и аллергические реакции, а, возможно, и в передачу болевой информации из поврежденных тканей. В средине 1950-ых серотонин был обнаружен в мозге млекопитающих. Сходство его химического строения с незадолго до того открытым **ЛСД** стимулировало интерес к изучению роли этого моноамина в развитии психопатологических состояний, в частности, шизофрении.

В средине 1960-ых шведские ученые А. Дальстрём и К. Фукс, применив гистохимический метод, выявили скопления моноаминергических нейронов в мозге животных и отделили катехоламинергические от серотонинсодержащих клеток. Первые были обозначены как А1–А 16, вторые — В1–В9. Эти девять основных групп серотонинергических нейронов, общая численность которых относительно невелика и составляет у грызунов 20 000 и 300 000 у человека, собраны по обеим сторонам средней линии ствола мозга и образуют так называемые ядра шва (рис. 4.5). Позже серотониновые нейроны были еще найдены в составе голубого пятна, area postrema и некоторых других ядер. Несмотря на такую компактную и относительно ограниченную локализацию тел серотониновых нейронов, их аксоны проецируются практически на все части ЦНС, напоминая в этом отношении нейроны голубого пятна. Однако области проекций отдельных скоплений отличаются, и на этом основании сегодня принято их разделение на нижнюю (В1–В 4) и верхнюю (В5–В9)группы. Аксоны нейронов нижней группы направляются к ядрам ствола, в том числе к ядрам черепно-мозговых нервов и другим серотониновым и моноаминергическим ядрам, к спинному мозгу. Нейроны верхней группы дают диффузные проекции в ростральном направлении и иннервируют таламус, гипоталамус, структуры лимбической и сенсорных систем, мозжечок, базальные ганглии и обширные области неокортекса. Серотониновые волокна образуют мно-

жество синапсов по ходу, но могут формировать и специализированные контакты, выделяя медиатор «прицельно».

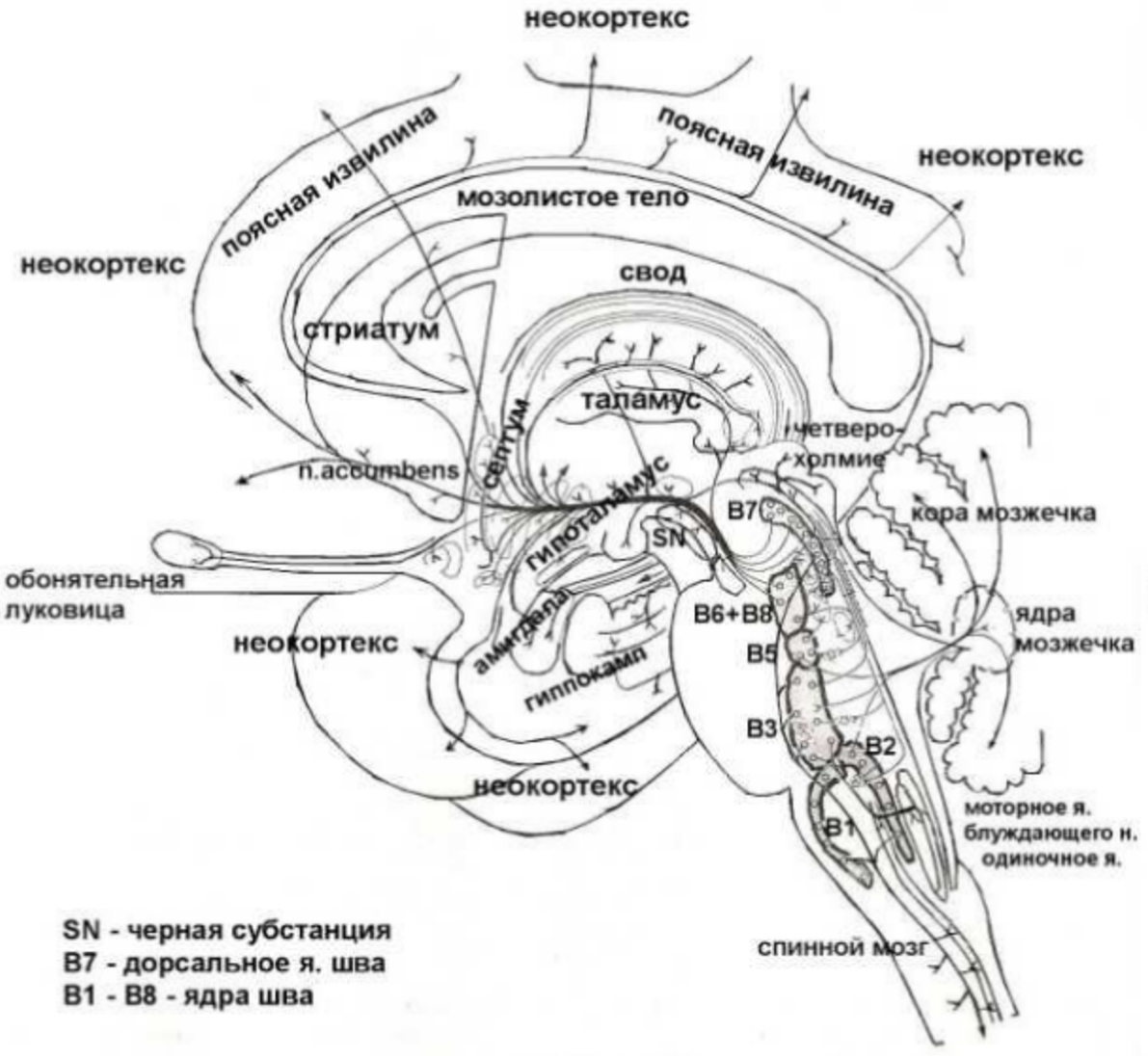


Рис. 4.5. Центральная серотонинергическая система.
Отмечены основные группы серотонинергических нейронов (B1–B8) и их мишени (по R. Nieuwenhuys. Chemoarchitecture of the Brain. Springer-Verlag, 1985, 234 p.)

При такой структурной организации неудивительно, что **функционально центральная серотонинергическая система** вовлечена в широчайший спектр физиологических реакций и разнообразные виды поведения. На основании данных экспериментальных и клинических исследований ее связывают с регуляцией висцеральных функций, температуры тела, восприятия боли, цикла сон-бодрствование, контролем пищевого и полового поведения, модулированием эмоционального состояния (тревога, страх, агрессивность), а также с влиянием на сенсорные, когнитивные процессы и двигательную активность. Большое внимание уделяется серотонинергической системе в связи с различными психопатологическими состояниями: де-

прессией, тревожными, обсессивно-компульсивным, паническим расстройствами, галлюцинациями, психозами.

Стимуляция ядер шва у животных приводит к повышению двигательной и кортикальной активности. Как и норадренергические, серотониновые нейроны наиболее активны у животных в состоянии бодрствования. Но в отличие от нейронов голубого пятна они не реагируют на стрессогенные раздражители, а при действии средовых стимулов, вызывающих ориентировочную реакцию, частота их разрядов снижается. Менее всего нейроны ядер шва активны у спящих животных, их импульсация падает до нуля в его парадоксальную фазу (REM сон), но ее окончание отмечается залповой активностью серотониновых нейронов.

Исследования роли серотониновой системы в регуляции пищевого поведения показывают, что уровень серотонина в гипоталамусе достигает самых низких значений в период, когда после приема пищи уже произошло всасывание питательных веществ (фаза постабсорбции). Содержание медиатора начинает медленно нарастать перед началом еды, достигая пика во время еды, особенно в ответ на углеводы. Введение 5-НТ непосредственно в ядра гипоталамуса животным приводит к их отказу от пищи. На этом основании сложилось представление, что серотониновая система осуществляет тормозный контроль пищевого поведения. Это подтверждается результатами различных фармакологических воздействий: серотонин-негативные препараты увеличивают потребление пищи (вызывают гиперфагию), а повышающие уровень медиатора существенно подавляют аппетит, например, фенфлюрамин (см. ниже). Этот аспект при изучении функциональной роли рассматриваемой медиаторной системы важен для психофармакологии в связи с такими патологическими состояниями как булимия и анорексия нервоза.

Изучение роли серотониновой системы базируется в первую очередь на фармакологических исследованиях химических веществ, вмешивающихся в серотонинергическую передачу.

Образуется серотонин в организме из незаменимой аминокислоты триптофана. Поскольку триптофан входит в состав животных и растительных белков, мы можем получать его в составе многих продуктов, например таких, как грибы, орехи, сливы, бананы и финики, томаты, молоко и шоколад. Синтез, депонирование, выделение и инактивация серотонина очень похожи на такие же процессы в катехоламинергических системах. Сначала из триптофана при участии фермента триптофан гидроксилазы образуется промежуточный продукт 5-гидрокситриптофан (рис. 4.6). Для активности этого фермента, как и для тирозин гидроксилазы, требуется присутствие молекулярного кислорода и ко-фактора тетрагидробиоптерина. Однако в отличие от синтеза катехоламинов в этом случае насыщение фермента субстратом происходит при концентрациях триптофана, значительно пре-

вышающих его содержание в мозге. Это означает, что, во-первых, можно увеличить синтез серотонина введением аминокислоты в организм, и, во-вторых, при недостаточном поступлении триптофана с пищей запасы серотонина будут постепенно снижаться. Сообщения о том, что безтриптофановая диета служит причиной возвращения депрессии у пациентов, находившихся в состоянии ремиссии, свидетельствуют в пользу **серотониновой гипотезы депрессии**. С другой стороны, диета с высоким содержанием триптофана при лечении препаратами, усиливающими серотониновую передачу (например, блокаторами обратного захвата моноаминов или ингибиторами МАО), приводит к развитию тяжелого, угрожающего жизни состояния, называемого «серотониновым синдромом».

Рис. 4.6. Биосинтез серотонина

В мозг и в нейроны триптофан попадает с помощью транспортного белка, который переносит и некоторые другие аминокислоты (лейцин, изолейцин, валин), поэтому повышение уровня серотонина в мозге зависит не только от содержания триптофана в крови, но и от конкуренции за общего переносчика. Предполагают, что этот механизм лежит в основе повышения аппетита на углеводы (конфеты, шоколад и т. д.) в условиях стресса и при некоторых формах депрессии и расстройств настроения. Поскольку употребление углеводов приводит к повышению уровня триптофана в крови и бо́льшему проникновению его через ГЭБ, больше образуется серотонина в мозге, и именно это, как считают, улучшает настроение.

Образовавшийся из триптофана 5-гидрокситриптофан (5-ОТФ) очень быстро декарбоксилируется при участии соответствующего фермента и превращается в 5-гидрокситриптамин (серотонин). Поскольку серотонин,

как и НА и ДА, не проходит через ГЭБ, **5-ОТФ** используется в экспериментальной фармакологии в качестве тестового препарата для оценки серотонинпозитивного и серотониннегативного потенциала химических соединений. При введении этого вещества у крыс и мышей быстро развивается гиперкинез в виде очень характерных встряхиваний головой (head twitches), который подавляется серотониновыми антагонистами и некоторыми другими веществами. Такие же встряхивания возникают при введении ЛСД. В ряде стран 5-ОТФ используется в качестве биологически активной добавки для снижения аппетита, улучшения сна и настроения. Преобразование 5-ОТФ в 5-НТ происходят в цитоплазме нейрона, откуда серотонин, так же как и катехоламины, с помощью мембранных транспортеров, общих для моноаминов, накачивается в синаптические пузырьки. Нарушение этого процесса приводит сначала к импульс-независимому выделению медиатора, а затем постепенному истощению его запасов, поскольку в цитоплазме он незащищен от расщепляющего моноамины фермента МАО. Выше описаны химические вещества такого действия, например, резерпин, амфетамин, МДМА («Экстази»).

Присутствие выделившегося серотонина в синаптической щели заканчивается его реаптейком в пресинаптические окончания. Транспортеры серотонина, хотя и схожи с переносчиками ДА и НА, но проявляют определенную избирательность к своему медиатору. Ген транспортера серотонина экспрессируется в ядрах шва и в других областях мозга, а также на периферии (особенно в тромбоцитах). Обратный захват 5-НТ нарушают психостимулирующие вещества кокаин и амфетамины, которые препятствуют реаптейку и других моноаминов (см. выше), но созданы и соединения, избирательно блокирующие этот процесс в отношении серотонина. Первым из препаратов с таким селективным действием был **фенфлюрамин**. Он повышает синаптический уровень медиатора не только за счет конкурентного связывания с транспортером серотонина, но еще и потому, что способствует импульс-независимому выделению медиатора из пресинаптических окончаний. До недавнего времени фенфлюрамин использовали для подавления аппетита с целью снижения массы тела. В свое время он пришел на смену применявшемуся с той же целью амфетамину. Поскольку фенфлюрамин в значительно меньшей степени блокирует обратный захват НА и ДА, в дозах, подавляющих аппетит, он не оказывает психотропного действия. Однако у него проявились серьезные соматические (в первую очередь кардиологические) побочные эффекты, из-за которых он был запрещен к применению в США, а в РФ фенфлюрамин внесен в список наркотических веществ. Подавление обратного захвата моноаминов — основной механизм действия обширного списка препаратов, составляющих класс **антидепрессантов** (АД). Первые (классические) АД, такие как **имипрамин,** в равной степени снижают реаптейк НА и серотонина. Позд-

нее были созданы селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС), из которых наибольшее распространение и известность получил **флуоксетин** (**прозак**). Препараты этой группы применяются сегодня не только для лечения депрессии, но и ряда тревожных расстройств, например, панического и обсессивно-компульсивного.

Подвергшийся обратному захвату серотонин расщепляется в нервных окончаниях ферментом $МАО_А$. Подавление активности этого фермента приводит к повышению уровня медиаторов в цитоплазме моноаминергических нейронов и увеличению их везикулярных запасов. Это служит усилению синаптической передачи в норадренергической и серотонинергической системах. Такой механизм действия лежит в основе терапевтического эффекта второй группы класса АД. Первые (классические) ингибиторы МАО (**ипрониазид, ниаламид**) действовали необратимо на обе изоформы фермента (А и Б). Из-за этого их прием был небезопасен и требовал обязательного соблюдения диеты и осторожности при одновременном приеме других лекарственных средств. Позднее, когда стало известно о существовании двух вариантов МАО, были созданы соединения, избирательно и обратимо подавляющие активность $МАО_А$, отчего их использование является более безопасным. К препаратам, представляющим новое поколение группы АД из числа ингибиторов МАО, относятся м**оклобемид** и **бефол**.

Рецепторы, взаимодействующие с серотонином, составляют самую многочисленную группу из всех видов медиаторных рецепторов. Сегодня их насчитывается, по крайней мере, 14. Их подразделяют на 7 семейств, которые обозначают $5\text{-}НТ_1$–$5\text{-}НТ_7$. Каждое из них имеет несколько подтипов. Все серотониновые рецепторы связаны с различными G-протеинами и являются метаботропными. Исключение составляют только $5\text{-}НТ_3$, которые относятся к ионотропным и связаны с лиганд-зависимыми Na^+-каналами. Их активация приводит к быстрой деполяризации постсинаптической мембраны. В большом количестве эти рецепторы найдены в стволе и хемотриггерной зоне *area postrema*, где, по-видимому, опосредуют запуск рвотной реакции на токсические агенты, появляющиеся в крови, в том числе в результате массовой гибели клеток различных тканей. Вещества, блокирующие эти рецепторы (**ондансетрон**), оказались эффективными противорвотными средствами, которые используют для уменьшения тошноты и рвоты на фоне радио- и химиотерапии онкологических заболеваний.

Все серотониновые рецепторы найдены на постсинаптических мембранах клеток-мишеней, а некоторые из них располагаются и пресинаптически. Пресинаптические рецепторы относятся к типу $5\text{-}НТ_1$. Они регулируют выделение собственного медиатора (ауторецепторы) или других нейротрансмиттеров, например, НА, ДА, глютамата (гетерорецепторы),

а также снижают импульсную активность нейронов ядер шва, когда расположены на телах и дендритах клеток. Постсинаптические серотониновые рецепторы опосредуют как возбуждающие, так и тормозные влияния на клетки-мишени. В последние десятилетия огромные усилия вкладываются в создание соединений, избирательно активирующих или блокирующих различные серотониновые рецепторы. С их помощью пытаются расшифровать, что собой представляет и как именно осуществляется вмешательство серотониновой системы мозга в конкретные физиологические и поведенческие реакции столь широкого спектра. Делается это в надежде получить эффективные лекарственные препараты направленного действия с минимальными побочными эффектами. Однако это тяжелая задача, поскольку серотониновые рецепторы очень широко представлены по всему мозгу, а зоны их распределения в значительной степени перекрываются.

Тем не менее, на основании такого подхода создан и имеет клиническое применение противотревожный препарат **буспирон**. Его действие связывают с активацией 5-HT_{1A} рецепторов. По ряду характеристик это уникальный анксиолитик (препарат, уменьшающий тревогу). Он не относится к барбитуратам и бензодиазепинам; не влияет на ГАМК-рецепторы; имеет специфическое действие, так как не проявляет седативного, противосудорожного и миорелаксирующего эффектов, свойственных всем другим противотревожным средствам.

Еще одно вещество, неразрывно связанное с серотонином и механизм действия которого уточнен в последнее время — это **ЛСД** (диэтиламид лизергиновой кислоты). Его называют галлюциногеном, психотомиметиком — «имитирующим состояние психоза», самым известным из психоделиков — веществ, изменяющих восприятие и мышление; создающих измененные состояния сознания; позволяющих испытывать переживания, недоступные в обычном состоянии. Собственно, сам термин психоделики был введен для обозначения таких веществ как ЛСД и мескалин. Описать их эффекты на психику трудно, поскольку они очень варьируют у разных людей и зависят от физического и психологического состояния индивида, личностных качеств, предыдущего опыта использования психоактивных средств, ситуации и внешнего окружения. В первую очередь при описании действия ЛСД отмечают изменения восприятия размеров, пропорций и форм окружающих предметов и собственного тела, обострение цветового восприятия и продление последовательных образов, сложные галлюцинации и синестезии. На фоне возбуждения может возникать ощущение необыкновенных способностей (например, способности летать или собственной несокрушимости, такой, что, выйдя на шоссе, остановить мчащуюся навстречу машину). Такие мысли рассматривают как бредовые. Одним людям эти состояния доставляют удовольствие, у других порождают тревогу, панику или депрессию. Изменения психического состояния сопрово-

ждаются и столь же разнообразными физиологическими эффектами ЛСД: расширяются зрачки, могут повышаться артериальное давление и частота пульса, возникать сердечная аритмия, повышение температуры тела, тошнота и рвота, тремор, мышечные спазмы и бруксизм (скрежет зубами).

История открытия ЛСД широко известна. Это соединение в числе прочих синтезировал швейцарский химик Альберт Хофман, работавший в лаборатории фармацевтической фирмы Сандоз и изучавший природные химические соединения с целью использования их для создания лекарственных препаратов. Изучая алкалоиды спорыньи, он исследовал их основной компонент, лизергиновую кислоту. В 1938 г. А. Хофман синтезировал ее амид, и только через 5 лет, случайно попробовав содержимое баночки, стоявшей все это время на полке, он испытал на себе и затем описал эффекты ЛСД, вызвавшие огромный интерес медиков и психологов.

ЛСД — чрезвычайно активное соединение. Его эффективные дозы измеряются микрограммами (миллионные грамма), в то время как для других лекарственных препаратов они обычно исчисляются в миллиграммах. Эффект соединения развивается примерно в течение 2 часов и длится долго (6–12 часов). Механизм действия ЛСД до конца не выяснен, но его структурное сходство с серотонином сразу связало его с этой медиаторной системой. Считалось, что галлюциногенный эффект ЛСД обусловлен снижением модулирующих влияний серотониновой системы на мозговые структуры. Это подтверждалось электрофизиологическими данными о подавлении активности нейронов шва на фоне ЛСД. Предполагалось, что это опосредуется активацией 5-HT_{1A} рецепторов, играющих роль ауторецепторов (см. выше). Однако ни торможение активности нейронов ядер шва, ни введение резерпина, истощающего запасы моноаминов, не имитирует эффектов ЛСД. Более того, галлюциноген продолжает оказывать свое действие и вовсе при разрушении серотониновых нейронов. Использование селективных агонистов и антагонистов определенных подтипов серотониновых рецепторов позволило прояснить ситуацию. Было показано, что ЛСД является неизбирательным лигандом и действует не только на 5-HT_{1A}, но также на рецепторы типа 5-HT_2. Напомним, что рецепторы этого типа расположены постсинаптически, то есть на клетках-мишенях. При этом выяснилось, что ни один из агонистов 5-HT_{1A} не оказывает галлюциногенного эффекта, агонисты же 5-HT_2 вызывают у животных повышение двигательной активности и характерные встряхивания головой, а у человека все они галлюциногены. Эти исследования механизмов психотомиметического действия ЛСД имеют большое значение для изучения патогенеза шизофрении и других психозов. Вовлеченность в него серотонина подтверждается и тем, что антипсихотики нового поколения, такие как **клозапин**, **оланзапин**, **рисперидон**, являются антагонистами 5-HT_2 рецепторов.

Итак, приведенные выше сведения составляют лишь малую часть той информации, которая накоплена при изучении серотонинергической системы мозга. Но даже этого достаточно, чтобы со всей очевидностью показать, насколько эта система сложна, функции ее многообразны, а роль серотонина далека от определения «гормон счастья». Потребуется еще очень много исследований даже для того, чтобы более четко и определенно охарактеризовать ее функциональное значение.

ГИСТАМИНЕРГИЧЕСКАЯ СИСТЕМА

Гистамин — еще один моноамин, играющий роль медиатора в мозге. Он образуется путем декарбоксилирования из аминокислоты гистидина при участии специфического фермента (гистидин декарбоксилаза или декарбоксилаза ароматических аминокислот). Большое количество гистамина содержат тучные клетки и базофилы крови, из которых он выделяется при аллергических и воспалительных реакциях. Кроме того, он стимулирует отделение желудочного сока. Представление о том, что гистамин еще играет роль и медиатора в мозге, довольно долго оставалось на уровне гипотезы. Основывалась она на том, что противоаллергические препараты, проникающие в мозг, вызывают сонливость и угнетение, а соединения, не проходящие через ГЭБ, такого действия не оказывают. Только с развитием иммуногистохимических методов удалось доказать присутствие гистамина в нейронах мозга. Как показали исследования, этот медиатор выявляется практически по всему мозгу. Наибольшие концентрации гистамина отмечаются в гипоталамусе, средние — по всем частям конечного мозга, а самые низкие в стволе. В мозге человека выявлено около 100 000 гистаминергических нейронов. Они расположены несколькими скоплениями в заднем, вентральном и латеральном гипоталамусе. Как и клетки других моноаминергических систем гистаминергические нейроны имеют очень длинные аксоны, коллатерали которых широко, но не равномерно распределяются в мозге. Бо́льшая часть волокон направляется к различным отделам полушарий: в неокортекс, гиппокамп, стриатум, к ядрам базальной области конечного мозга, а также в таламус и другие ядра гипоталамуса. На данное время выявлено три типа гистаминовых рецепторов, обозначаемых как H_1–H_3. Первые два описаны раньше и лучше изучены. О рецепторах H_3 пока известно меньше, но ясно, что они представляют пресинаптические ауторецепторы, регулирующие выделение гистамина. Все три типа являются метаботропными и связаны с G-протеином, их активация запускает внутриклеточные каскады химических превращений.

Активность гистаминергических нейронов выше у бодрствующих животных, чем во время сна, и она усиливается при поведенческой актива-

ции. Введение гистамина в желудочки мозга приводит к десинхронизации ЭЭГ. Антагонисты гистаминовых рецепторов, способные проходить через ГЭБ, оказывают угнетающее влияние на поведение, ухудшают зрительно-моторную координацию, повышают время реакции, вызывают сонливость. Все эти проявления хорошо известны тем, кому приходилось принимать антигистаминовые препараты первого поколения, такие как **димедрол** или **супрастин**.

Таким образом, функционально гистаминергическую систему связывают с диффузными активирующими влияниями на высшие отделы ЦНС.

♦ АМИНОКИСЛОТНЫЕ НЕЙРОМЕДИАТОРЫ

С распространением и принятием идеи о химической природе синаптической передачи в мозге в качестве кандидатов на роль нейромедиаторов стали рассматривать многие эндогенные соединения, в том числе аминокислоты. Исследования, проведенные за последние 50 лет, подтвердили это предположение, по крайней мере, в отношении нескольких из них. Другие кандидаты пока еще на стадии изучения (о критериях, которым должно соответствовать эндогенное соединение, претендующее на звание нейротрансмиттера см. Гл.2). Сегодня аминокислотные нейромедиаторы принято делить на возбуждающие (возбуждающие аминокислоты, **ВАК**: глутамат и аспартат) и тормозные (ГАМК, глицин и таурин).

ГЛУТАМАТЕРГИЧЕСКАЯ СИСТЕМА

Глутамат — основной возбуждающий нейромедиатор в нервной системе не только позвоночных, но и беспозвоночных животных. Он широко представлен в природе, как в организмах животных, так и в растениях. Более того, глутамат и ГАМК найдены у многих простейших, что дает основание ученым предполагать, что эти две аминокислоты первыми появились в эволюции. Собственно аминокислотой является глутаминовая кислота, а глутамат — это ее анион, в виде которого кислота входит в состав разнообразных органических соединений, а также присутствует в свободном виде или в виде солей в тканях. Глутаминовая кислота — самая распространенная аминокислота в природе. Она входит в число 20 аминокислот, из которых строятся белки человеческого тела, и относится к заменимым, поскольку может синтезироваться в организме из других соединений, в первую очередь из глюкозы. Глутамат образуется в огромных количествах в процессах клеточного обмена веществ и выполняет целый

ряд жизненно важных функций в организме. Во-первых, любая белковая молекула животного или растительного происхождения на 10–40% состоит из глутамата. Наибольшее количество глутаминовой кислоты отмечается в белках семян злаковых растений (в белках зерен пшеницы на ее долю приходится около 38%). Собственно этому глутаминовая кислота и обязана своим названием. Впервые она была выделена в 1866 г. немецким химиком Карлом Ритхаузеном из клейковины зерен пшеницы, которая представляет собой белковые фракции зерен злаковых и имеет латинское название *gluten*. Значительное количество глутамата отмечается и в мозге, где аминокислотный состав белковых молекул на 8–10% укомплектован глутаматом и глутамином (еще одна форма глутаминовой кислоты, ее амид, к тому же образующийся из глутамата). К числу этих белков относятся ряд важнейших регуляторных полипептидов, например, тиролиберин, нейротензин и др. Во-вторых, глутамат является звеном базового обменного процесса в клетках — цикла трикарбоновых кислот (цикл Кребса). Это означает его участие в энергетическом обмене, в процессах клеточного катаболизма и утилизации глюкозы, синтеза ряда других аминокислот, среди которых глутамин, аспартат и ГАМК. Кроме того, глутамат играет важную роль в освобождении мозга/организма от аммиака, образующегося при расщеплении аминокислот и представляющего большую опасность, поскольку даже небольшое повышение его уровня в мозге приводит к тяжелым нарушениям, вплоть до развития комы.

Не удивительно при этом, что нейротрансмиттерная функция глутамата была выявлена значительно позже, чем у ГАМК и других классических медиаторов. В 1907 г. японский химик Кикунае Икеда, работавший в области пищевых технологий, выяснил, что характерный привкус традиционных японских блюд, особенно из морской капусты, обусловлен содержанием в ней солей глутаминовой кислоты. Он выделил чистое вещество из белка водорослей и дал ему название ***умами***, что означает «вкусный». Через год К. Икеда запатентовал свой способ получения глутамата натрия. Сегодня это соединение широко используется в кухнях многих стран мира в качестве усилителя вкуса, а производство его носит промышленные масштабы. В 1930-х было обнаружено высокое содержание глутаминовой кислоты в мозге. Это породило предположение о важной нейрофизиологической роли этой аминокислоты. Ее даже стали назначать в терапевтических целях для улучшения когнитивных функций и при эпилепсии, полагая, что при этом происходит улучшение энергетического обмена в мозге. Первые собственно нейрофизиологические исследования эффектов глутамата провел в 1954 г. японский ученый Т. Хаяши (T. Hayashi). Он описал развитие судорог у животных при введении им глутамата в сонную артерию или прямо в мозг и высказал предположение, что глутамат играет роль нейромедиатора у млекопитающих. Однако многие

химические соединения, нарушающие энергетический обмен в клетках, могут вызывать судороги, вероятно, поэтому сообщение Т. Хаяши прошло практически незамеченным.

«Новейшая история» глутамата, связанная с выявлением и изучением его нейромедиаторной функции, берет начало в лаборатории выдающегося австралийского нейрофизиолога Джона К. Экклза. Будучи электрофизиологом и придерживаясь в течение многих лет представления об электрической межнейрональной коммуникации, он в конце 1950-х с энтузиазмом воспринял гипотезу о химической природе синаптической передачи в мозге и организовал исследование по выявлению новых нейротрансмиттеров. Воспоминания Джеффри К. Уоткинса (Jeffrey C. Watkins)[1], чье имя сегодня неразрывно связано с глутаматом и его рецепторами, представляют замечательную иллюстрацию тому, с чего нередко начинаются новые главы той или иной науки. Будучи в ту пору молодым, только что получившим университетский диплом химика и место исследователя в лаборатории прославленного ученого, Дж. Уоткинс, приступив к работе, для решения поставленной задачи составил длинный список и отобрал целый ряд химических соединений. Часть из них он синтезировал сам. Вместе с нейрофизиологом Дэвидом Куртисом (David Curtis) им предстояло исследовать центральные эффекты некоторых из этих веществ. Первый выбор пал на глутамат натрия и только потому, что в лаборатории «на полке стояла банка с 500 г» этого вещества! Первые результаты были опубликованы в 1960 г. Однако даже сами авторы тогда очень сомневались в том, что чуть ли не самое распространенное в мозге вещество может быть синаптическим посредником. В течение почти 20 лет продолжались упорные и разнообразные исследования. За это время были выявлены другие природные и созданы синтетические аналоги глутамата, оказывающие мощное возбуждающее действие на различные нейроны в ЦНС (аспартат, каинат, квисквалат и др.). Возникло понятие возбуждающие аминокислоты (ВАК), была предложена первая номенклатура глутаматных рецепторов. И лишь с конца 1970-х за глутаматом начали постепенно признавать роль основного возбуждающего медиатора в нервной системе позвоночных. Значительный прогресс в понимании организации этой медиаторной системы достигнут в последние 15 лет. Это произошло благодаря внедрению новых методов молекулярной биологии для изучения рецепторов и транспортеров глутамата.

Глутамат и его рецепторы широко распределены по всему мозгу. Считают, что, по крайней мере, половина синапсов в ЦНС являются глутаматергическими. Большинство из них передают возбуждение на клетки-

[1] Jeffrey C. Watkins & David E. Jane / The glutamate story // British Journal of Pharmacology. 2006. 147. S 100–108.

мишени. Глутаматергическими являются практически все первичные сенсорные афференты, несущие информацию от кожи, мышц, органов зрения, слуха и т. д. Многие длинноаксонные проекционные нейроны мозга используют глутамат, связывая между собой разные отделы головного и спинного мозга. Примерами могут служить пирамидный тракт и таламокортикальные волокна. Кроме того, большое количество интринзитных нейронов, в том числе единственные возбуждающие клетки коры мозжечка — клетки-зерна, используют глутамат в качестве медиатора.

Итак, глутамат, являясь промежуточным продуктом клеточного метаболизма, синтезируется в организме в огромных количествах. При этом он образуется из разных источников, в том числе из других аминокислот и глюкозы. В нейронах основным предшественником медиаторного глутамата является глутамин. Тот факт, что глутамат присутствует в любой клетке, явился существенным затруднением при установлении медиаторной функции этой аминокислоты. Сегодня известно, что ее содержание в глутаматергических нейронах в 2–3 раза выше, чем в других клетках. Но есть еще одно важнейшее отличие нейронов, использующих глутамат в качестве химического посредника. В таких клетках имеются специфические белки-транспортеры. С их помощью глутамат активно накачивается из цитоплазмы в синаптические пузырьки, в которых его концентрация возрастает еще в несколько раз. При деполяризации нейронных терминалей происходит выброс медиатора из везикул в синаптическую щель, где его уровень увеличивается почти в 1 000 раз.

Распространяясь путем диффузии, глутамат активирует свои постсинаптические рецепторы (а в определенных ситуациях и расположенные пресинаптически и внесинаптически) и быстро удаляется из синаптической щели специфическими белками-транспортерами. Эти белки имеются на мембранах как нейронов, так и астроцитов, окружающих синапс. Считают, что в основном медиатор захватывается именно глиальными клеткам. Астроциты содержат фермент глутаминсинтетазу, который преобразует захваченный глутамат в глутамин. Затем глутамин вновь выделяется в межклеточную жидкость и оттуда поступает в нейроны. В них митохондриальный фермент глутаминаза, в больших количествах присутствующий в нейронных терминалях, превращает глутамин обратно в глутамат. Последний вновь пополняет синаптические везикулы. Таким образом, в отличие от других медиаторов, в случае глутаматергической системы скорее имеет место не новый синтез трансмиттера, а его сохранение за счет «глютамат — глютаминового» цикла. Не исключается, однако, и пополнение медиаторного глутамата из метаболического пула клетки. С точки зрения фармакологии глутаматергическая медиаторная система существенно отличается от других, рассмотренных выше, тем, что в силу особой роли глутамата, принимающего участие в общих биохимических процессах всех

клеток организма, весьма небезопасно воздействовать с помощью препаратов на синтез и метаболизм этого нейромедиатора.

Глутаматные рецепторы

Представления о ВАКергических рецепторах сложились значительно раньше, чем для глутамата была доказана роль основного возбуждающего медиатора в ЦНС. Изначально предположили, что глутамат действует постсинаптически на 3 типа ионотропных рецепторов, получивших название в соответствии с названиями их агонистов. Рецепторы разделили на NMDA (N-метил-D-аспартат)-рецепторы и на не-NMDA: AMPA (α-амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазол-пропионовая кислота)-рецепторы и каинатные рецепторы. А в конце 1980-х предположили существование метаботропных рецепторов глутамата. Позднее это разделение было подтверждено методами молекулярной биологии[1].

Ионотропные глутаматные рецепторы опосредуют в мозге быструю передачу возбуждения от нейрона к нейрону. Все эти рецепторы (AMPA, NMDA и каинатные) включают ионный (катионный) канал, но проницаемость его для Na^+ и Ca^{2+} у разных рецепторов различна. Наиболее многочисленными являются AMPA-рецепторы. Они широко представлены по всему мозгу и преимущественно являются постсинаптическими.

Большинство рецепторов этого семейства непроницаемы для ионов Ca^{2+}. При их активации открываются каналы для ионов Na^+, что приводит к развитию ВПСП. Во многих синапсах AMPA-рецепторы расположены вместе с NMDA-рецепторами. Полагают, что именно активация AMPA-рецепторов, приводящая к быстрой деполяризации, является начальной стадией синаптической реакции возбуждения в ответ на выделение глутамата. С точки зрения фармакологии важно: прогнозируется, что из-за очень широкого распространения AMPA-рецепторов в мозге вряд ли антагонисты этих рецепторов будут использоваться с лечебными целями, поскольку вероятность развития побочных эффектов в этом случае чрезвычайно велика.

Каинатные рецепторы пока менее исследованы, они во многом сходны с AMPA-рецепторами, определяются в различных отделах мозга, количество их особенно велико в гиппокампе. Располагаются они и пост-, и пресинаптически, в том числе на терминалях нейронов, выделяющих глутамат. При этом, как считают, пресинаптические каинатные рецепторы

[1] Показано было также, что между субъединицами разных типов ионотропных рецепторов имеется высокая гомология. Интересно, что, кроме того, обнаружена гомология между участком, опознающим глутамат на рецепторах, и мембранными белками (транспортерами аминокислот) у бактерий, а также пептидами растений, чувствительными к глутамату и вовлеченными в реакции на свет. Это указывает на длительную эволюцию глутаматергической системы и ее рецепторов.

являются возбуждающими ауторецепторами, то есть через их активацию поддерживается дальнейшее выделение глутамата. С точки зрения фармакологии эти рецепторы могут быть интересной мишенью для лекарственного воздействия, поскольку их блокирование с помощью антагонистов должно приводить к снижению излишне высокого выделения глутамата, оказывая при этом минимум воздействия на нормально функционирующие синапсы.

NMDA рецепторы — один из важнейших типов рецепторов в мозге, которому сегодня уделяется очень большое внимание в связи с такими процессами как нейропластичность, лежащая в основе памяти и обучения, и нейротоксичность. Эти рецепторы существенно отличаются от других ионотропных, в том числе и AMPA-рецепторов. Во-первых, ионный канал, образованный субъединицами этих рецепторов, проницаем не только для Na^+ и K^+, но и для ионов Ca^{+2}. Однако, (и это вторая особенность) он открывается только при условии некоторого снижения заряда мембраны, то есть предварительной ее деполяризации. Когда происходит активация этих рецепторов, ионы Na^+ и Ca^{+2} входят внутрь нейрона, приводя к деполяризации его мембраны. Но в данном случае роль Ca^{+2} не ограничивается только вкладом в развитие деполяризации. Ca^{+2} выполняет особую функцию. Поскольку многие внутриклеточные процессы являются кальций-зависимыми, этот ион внутри клеток, связываясь с различными ферментами, может запускать множество биохимических реакций. Их итогом могут быть столь различные последствия как: изменение проницаемости ионных каналов или структурные перестройки синапса, изменение экспрессии отдельных генов и даже гибель клетки. Таким образом, в отличие от AMPA-, NMDA-рецепторы не опосредуют быструю передачу возбуждения, но их активация приводит к разнообразным и длительным преобразованиям постсинаптических нейронов.

NMDA рецептор — сложное образование (рис. 4.7). Он состоит из 4 белковых субъединиц, каждая из которых принадлежит к одному из двух пептидных семейств. Различные композиции этих субъединиц обусловливают различные физиологические характеристики NMDA рецепторов, что дает надежду дифференцировать их и в отношении их функциональной роли. Сегодня уже проведено частичное картирование мозга и выявлено различие в распределении подтипов рецепторов по областям в ЦНС.

Активация NMDA-рецептора происходит при взаимодействии глутамата с его местом связывания на одной из субъединиц. Однако б**о**льшим сродством к этим рецепторам обладает синтетическое соединение N-метил-D-аспартат, которому рецепторы и обязаны своим названием. Считают, что эндогенным лигандом NMDA рецепторов является аминокислота аспартат. Еще одна особенность данных рецепторов заключается в том, что одного лишь связывания с ними медиатора не достаточно для от-

крывания катионного канала. Чтобы канал открылся, необходимо, чтобы одновременно молекула глицина (или серина) присоединилась к своему (глициновому) сайту, расположенному снаружи рецептора. **Глицин**, который известен как самостоятельный, к тому же тормозный нейромедиатор, в данном случае выступает в роли ко-агониста основного возбуждающего нейротрансмиттера глутамата! Но даже, когда глицин (или серин) занял свое место на рецепторе, ионный канал остается непроходимым для Ca^{2+}. Это объясняется тем, что внутри канала находится еще одно место связывания — для иона магния, и при потенциале покоя постсинаптической мембраны Mg^{2+} присоединен к своему сайту и блокирует канал. Если же мембрана частично деполяризована, например, за счет активации рядом расположенных AMPA-рецепторов, Mg^{2+} покидает свое место связывания, и Ca^{2+} может войти в клетку.

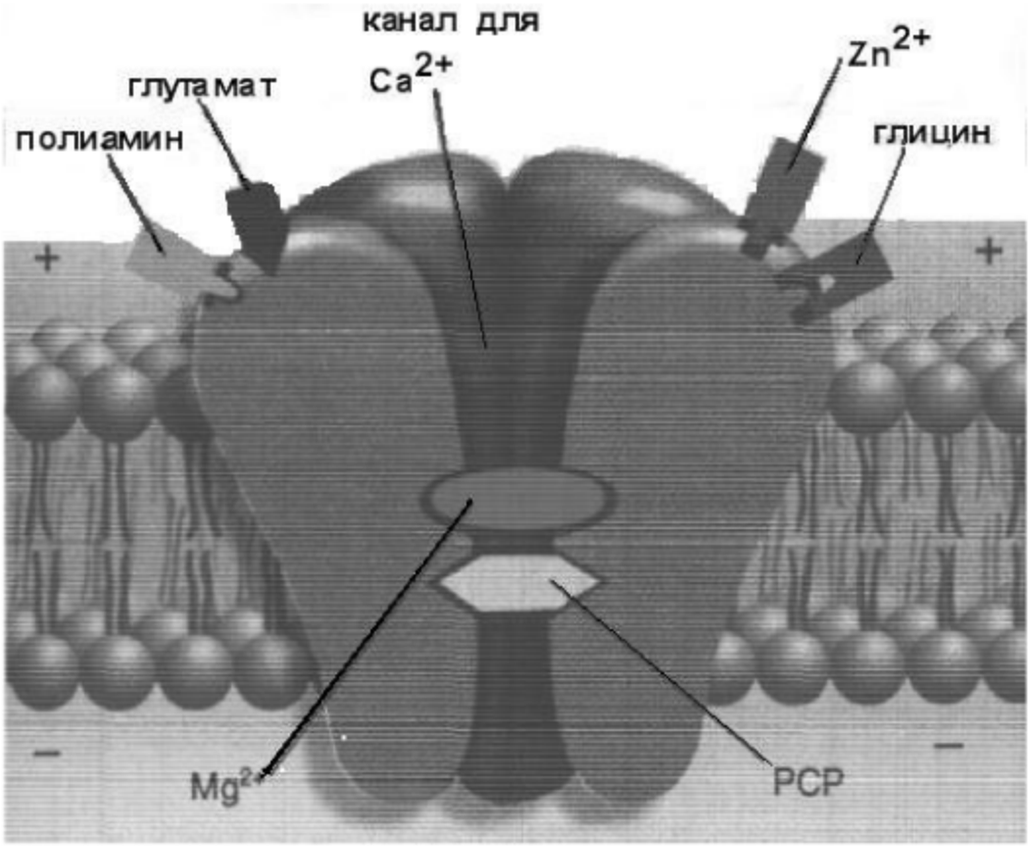


Рис. 4.7. NMDA-рецептор и места связывания его лигандов
(Перерисовано с Carlson N. R. Foundations of physiological psychology — 5th ed. 2002, Pearson Education, Inc)

В составе NMDA рецептора есть еще три сайта, через которые осуществляется модуляция его активности. С одним из них связываются ионы цинка (Zn^{2+}), меди (Cu^{2+}) и другие двухвалентные катионы. Когда это происходит, активность рецептора снижается. Второй участок присоеди-

няет полиамины (такие, как спермин и спермидин), но роль их пока не ясна. Наконец, глубоко внутри ионного канала, рядом с местом связывания для Mg^{2+} находится участок, присоединяющий **фенциклидин** и похожие соединения. **Фенциклидин** (уличное название «ангельская пыль») — синтетический препарат, неконкурентно блокирующий ионный канал рецептора. Он является диссоциативным анестетиком и галлюциногеном, и, как и большинство других антагонистов глутаматных рецепторов, вызывает нейродегенерацию. Эндогенных лигандов этого места связывания на NMDA рецепторе выявить пока не удалось.

Иначе говоря, NMDA рецепторы являются уникальными, поскольку 1) они не просто лиганд-управляемые, но еще и потенциал-управляемые, и 2) ни один другой тип рецепторов не требует двух лигандов для своей активации. Это означает, что эти рецепторы не участвуют в «текущей» синаптической передаче всегда и в любое время, а задействуются только после значительной повторной деполяризации при условии соблюдения определенных условий.

Таким образом, многолетнее и упорное изучение глутаматергической передачи позволило установить существенное в функциональном отношении различие между NMDA- и не-NMDA рецепторами. Если первичное возбуждение в большинстве случаев передается на постсинаптические нейроны в мозге через не-NMDA рецепторы, то вовлечение NMDA-рецепторов происходит только при формировании ответов на интенсивную или длительную стимуляцию. Это обусловило большой интерес к агонистам и антагонистам глутаматных рецепторов, который стал расти с середины 1980-х в связи с возможностью их клинического применения при эпилепсии, спастичности и для нейропротекции (защиты мозга от дегенеративных изменений, дисфункции и потери нейронов) при инсультах и травмах головного и спинного мозга. Этому способствовало то, что у ряда уже используемых в клинике лекарственных препаратов была выявлена способность блокировать глутаматные рецепторы. Так, оказалось, что **кетамин** (а также фенциклидин и другие диссоциативные анестетики) и ряд опиоидов блокируют ионный канал NMDA рецепторов. Было создано и экспериментально исследовано множество химических соединений, агонистов и антагонистов различных глутаматных рецепторов. Некоторые из них прошли клинические испытания, но пока без положительного результата. Созданы и изучены агонисты и антагонисты различных сайтов NMDA рецепторов. Анализ полученных результатов показал, что соединения, блокирующие активацию этих рецепторов, независимо от места их связывания, обладают противосудорожным действием, но не могут использоваться для лечения эпилепсии или других неврологических заболеваний из-за побочных, в основном психотомиметического, эффектов.

Метаботропные рецепторы представляют четвертый тип глутаматных рецепторов. К настоящему времени он изучен мало. В него включают 8 рецепторов, которые делят на три подтипа. Все они связаны с G-протеинами. Их активация приводят либо к возникновению вторичных посредников в нейроне, либо к открыванию ионного канала (для K^+ или Ca^{2+}). Среди этих рецепторов есть и пре-, и постсинаптически расположенные. Считают, что глутаматергические ауторецепторы метаботропного типа являются тормозными и их активация приводит к подавлению выделения глутамата. В функциональном отношении их связывают, как и NMDA рецепторы, с нейропластичностью, формированием памяти, болью, тревогой и нейродегенерацией.

Функциональное значение глутаматергической системы переоценить невозможно. Напомним, что половина центральных синапсов являются глутаматергическими, и они обусловливают протекание основного процесса в мозге — процесса возбуждения. С середины 1950-х известно, что введение глутамата в ЦНС даже в небольших дозах приводит к развитию судорог. Такой же эффект имеют и другие возбуждающие аминокислоты (например, аспартат). Судороги являются ярким проявлением избыточного возбуждения в мозге (или в отдельных его регионах). **Эпилепсия** — одно из самых распространенных неврологических заболеваний. Оно проявляется периодическими судорожными приступами, характер которых зависит от формы заболевания. Еще Джон Хьюлингс Джексон (1835–1911) определил эпилепсию как «периодическое расстройство нервной системы, связанное со сверх синхронизированными и продолжительными разрядами группы нейронов». Сегодня такую пароксизмальную активность связывают как с увеличением выделения глутамата, так и со снижением ГАМК-ергической функции. Это подтверждается выраженным противосудорожным потенциалом у веществ, блокирующих NMDA-рецепторы, о чем сказано выше. Кроме того, клинически эффективным противоэпилептическим препаратом является **ламотриджин (ламиктал)**, который снижает выделение глутамата из нейронных терминалей. Интересно отметить, что в настоящее время это лекарственное средство отнесено и к группе нормотимиков (стабилизаторов настроения) и используется при терапии биполярного расстройства.

Глутаминовая кислота и ее соли широко представлены в природе. Содержатся они и в пищевых продуктах, во многих, к тому же, в значительных количествах. Однако ни употребление такой пищи, ни введение глутамата в чистом виде через рот у большинства людей не повышает его уровня в мозге, поскольку практически не проходит через ГЭБ. Выше упоминалось, как К. Икеда в 1907 г., выделив из водорослей чистый глутамат, определил, что именно его присутствию пища обязана мясным вкусом и

дал ему название «умами». В результате сегодня глутамат натрия — самая широко используемая в мире пищевая добавка (усилитель вкуса), а **вкус умами** стал кандидатом в число тех основных, что различает человеческий язык: соленый, сладкий, кислый, горький.

Вместе с тем у некоторых людей возможна повышенная чувствительность к глутамату. В этих случаях описывается развитие таких нарушений, как головная боль, чувство жжения, напряжение мышц лица или шеи, нарушение сердечного ритма и др. Возникло даже обобщающее эти симптомы название — «синдром китайского ресторана». Однако, исследования, проведенные с использованием метода слепого контроля, указывают на то, что описываемые нарушения скорее являются плацебо-эффектом.

В то же время есть несколько документально подтвержденных случаев отравления другим природным агонистом глутаматных рецепторов — **домоевой кислотой,** аналогом каиновой кислоты. Впервые она была выделена из красной водоросли, называемой в Японии «доумои», чему это соединение и обязано своим названием. Кислота синтезируется красными и сине-зелеными водорослями и при цветении воды в морях может достигать высоких концентраций. При этом она накапливается в тканях животных, питающихся планктоном. Среди них употребляемые людьми двустворчатые моллюски и некоторые виды рыб (анчоус, сардина). В литературе описана вспышка отравлений мидиями в Канаде в 1987 г. Через некоторое время (1–4 часа) после еды, содержавшей, как оказалось, 200–300 мг домоевой кислоты, у пострадавших остро развивались спутанность сознания, судороги и другие неврологические нарушения, а позднее отмечалась антероградная амнезия. Посмертное исследование мозга одного пожилого человека, умершего в результате отравления, выявило обширные двусторонние повреждения, в первую очередь лимбических областей. В гиппокампе, амигдале, перегородке, ограде, таламусе и островке была отмечена массовая гибель нейронов. Аналогичные последствия развиваются и у животным при введении им домоевой и каиновой кислот. Эти эксперименты направлены на изучение механизмов нейродегенерации и эксайтотоксичности (см. ниже).

Еще одно интересное и очень важное направление, в котором ведутся интенсивные исследования глутаматных рецепторов, это **боль**. Известно, что все первичные сенсорные афференты используют глутамат. А волокна малого диаметра, через которые опосредуется передача в ЦНС болевых сигналов, содержат еще и пептиды, в частности субстанцию Р. В ответ на одиночный острый стимул происходит выброс глутамата из терминалей волокон типа Аδ и активация быстрых постсинаптических АМРА-рецепторов. Это порождает чувство острой отчетливо локализованной боли. При повторной или более интенсивной стимуляции в передачу информации вовлекаются тонкие С-волокна, выбрасывающие в синапс глутамат

вместе с субстанцией Р. При этом на центральных нейронах происходит активация не только AMPA, но и NMDA-рецепторов. Этому способствует деполяризация мембраны за счет предварительной активации AMPA рецепторов (см. выше) и взаимодействие субстанции Р со своими рецептором (NK1, нейрокининовый рецептор). В результате устраняется Mg^{2+}-блок в ионном канале NMDA-рецепторов, ионы Ca^{2+} входят в нейрон и запускают каскады внутриклеточных реакций. У нас же возникает чувство тупой, жгучей, продолжительной боли. Описанный механизм связан с запуском «wind-up» реакции в спинном мозге, которую определяют как центральную сенситизацию, вызванную повторной стимуляцией С-волокон. Иначе говоря, длительная или хроническая боль может приводить к усилению чувства боли. При этом происходит значительное возрастание ответов нейронов задних рогов, несмотря на постоянный уровень интенсивности раздражения. Таким образом, активация NMDA-рецепторов вызывает заметное увеличение нейрональной возбудимости и ответственна за усиление и пролонгацию нейрональных ответов в спинном мозге. К тому же субстанция Р, относящаяся к пептидам, то есть крупным молекулам, долго остается в межклеточном пространстве и может, как и повышение уровня внутриклеточного Ca^{2+}, вызывать изменения на клеточном уровне, такие, например, как увеличение дендритных ветвлений нейронов. Сегодня считают, что подобный механизм может лежать в основе различных патологических болевых состояний (аллодиния, нейропатические боли[1]). Это подтверждается выраженным обезболивающим эффектом, в том числе при нейропатических болях, **кетамина,** который блокирует каналы NMDA рецепторы. К сожалению, сегодня этот препарат, как ранее и **фенциклидин,** из-за побочных эффектов внесен в список наркотических веществ.

Таким образом, «похоже, что длительная боль создает память о себе»! Это образное выражение, позаимствованное автором на одном из американских учебных сайтов, не просто фигура речи, но отражает современные представления о механизмах, лежащих в основе **обучения и памяти**, а также эксайтотоксичности (см. ниже).

Не только в спинном мозге, но и в других областях ЦНС NMDA-рецепторы могут участвовать в синаптических процессах, благодаря глутамату, сначала действующему на AMPA рецепторы. Высокочастотная стимуляция этих рецепторов приводит к вовлечению в процесс NMDA-рецепторов, что в свою очередь, благодаря ионам Ca^{2+}, запускает серию внутриклеточных реакций, которые ведут к усилению синаптической пе-

---

[1] Аллодиния — состояние, при котором боль вызывают обычно неболевые раздражители, например, легкое прикосновение; нейропатические боли — различные виды боли, но не ноцицептивная боль — боль, которая обусловлена стимуляцией первичных болевых нейронов.

редачи. Так, сначала в гиппокампе было описано длительно текущее усиление синаптической передачи, возникающее вслед за определенного типа электростимуляцией входящих в гиппокамп волокон. Этот феномен получил название длительно текущей потенциации (LTP). Сегодня его считают ключевым процессом, ведущим к запоминанию, и он имеет общее значение, поскольку теперь описан и в других структурах мозга. Действительно, блокаторы NMDA-рецепторов снижают память, а активация AMPA-рецепторов способствует ее улучшению у экспериментальных животных.

Пластические изменения, инициируемые активацией NMDA-рецепторов, имеют особое значение на ранних стадиях **развития мозга**. В это время глутамат влияет на дифференцировку и миграцию молодых нейронов. Блокирование входа ионов Ca^{2+} в клетки с помощью таких антагонистов NMDA-рецепторов, как фенциклидин, вызывает на пренатальной стадии развития гибель нейронов путем апоптоза.

Нейротоксичность глутамата и других ВАК известны с самого начала изучения нейрофизиологической роли этих соединений. Первое сообщение на эту тему появилось в 1957 г. В нем была описана гибель нейронов сетчатки у новорожденных мышей в результате подкожного введения им глутамата натрия. В 1969 г. Джон Олни (John Olney) опубликовал в *Science,* одном из самых авторитетных научных журналов, данные о последствиях введения глутамата натрия новорожденным мышам. Он отметил не только образование многочисленных некротических очагов в различных отделах развивающегося мозга, в том числе в гипоталамусе, но и описал отдаленные последствия этого, а именно задержку в развитии скелета, ожирение, бесплодие у самок и патологические изменения в органах эндокринной системы. Для обозначения дегенеративных изменений в мозге в результате действия глутамата и других ВАК Дж. Олни ввел термин **эксайтотоксичность**. В дальнейшем были получены многочисленные подтверждения того, что различные агонисты ионотропных рецепторов глютамата вызывают гибель нейронов в мозге, а Дж. Олни стал активно и последовательно выступать за регулирование использования глутамата натрия в качестве пищевой добавки и, особенно, за ограничение его употребления детьми. В последние годы отмечается значительный подъем интереса к данному вопросу в связи с возможным участием таких соединений в качестве эндо- или экзогенных факторов, способствующих или приводящих к избирательной гибели нейронов в различных частях ЦНС, как это имеет место при травмах головного и спинного мозга, ишемии, инсультах, эпилепсии и таких нейродегенеративных заболеваниях как паркинсонизм, хорея Хантингтона, болезнь Альцгеймера и др.

Центральным звеном механизма эксайтотоксичности являются глутаматные рецепторы. При чрезмерном или длительном возбуждении нейрональных сетей (в том числе при стрессе) происходит увеличение выброса

глутамата. Глиальные клетки не успевают эффективно снижать синаптический уровень медиатора. Происходит сверхактивация его рецепторов, среди них и NMDA-рецепторов. В результате в постсинаптические нейроны входит очень большое количество ионам Ca^{2+}. Это может привести к гибели клетки различными путями. Во-первых, в связи со значительным повышением уровня внутриклеточного Ca^{2+} и, соответственно, осмотическими изменениями в нейрон устремится вода, нейрон разбухает и повреждается. Во-вторых, Ca^{2+} запускает каскады биохимических реакций, в результате которых в избытке синтезируются свободные радикалы, способные «выжечь» клетку изнутри, и активируются различные ферменты, в том числе расщепляющие белки, липиды и нуклеиновые кислоты. Нейрон начинает «переваривать» сам себя. Кроме того, в ядре могут активироваться гены-киллеры, и клетка самоликвидируется (апоптоз). Антагонисты NMDA-рецепторов обладают выраженным нейропротективным действием в экспериментальных моделях.

Помимо упомянутых аспектов активно исследуется роль глутаматергической системы при разных видах психических расстройств: шизофрении, тревоге, фобиях, депрессии и разного рода зависимостях. В целом интерес к этой системе неуклонно растет. И, несмотря на то, что пока лекарственное применение имеют лишь единичные соединения, влияющие на глутаматные рецепторы, поиск новых эффективных и, главное, свободных от серьезных побочных эффектов, средств продолжается.

ГАМКЕРГИЧЕСКАЯ СИСТЕМА

Медиаторная функция другой аминокислоты, **гамма-аминомасляной** (**ГАМК**), была установлена и получила широкое признание значительно раньше, чем для глутамата. Впервые ГАМК была синтезирована в 1883 г., а в 1910 г. Д. Аккерман и Ф. Кутчер (D. Ackermann, F. Kutscher) обнаружили ее в составе продуктов жизнедеятельности гнилостных бактерий. Вслед за этим присутствие этой аминокислоты было выявлено у различных бактерий, грибов и растений. В течение последующих десятилетий ГАМК воспринимали только как продукт метаболизма этих организмов, пока в 1950 г. американский нейрохимик (уроженец г. Краснодара) Евгений Робертс (Eugene Roberts) не обнаружил высокое ее содержание в мозге мышей. В том же году еще две группы независимых исследователей сделали такое же открытие. Оказалось, что у животных эта не входящая в состав белковых молекул аминокислота практически отсутствует в периферических тканях или ее содержание там очень низкое (исключение составляет сетчатка глаза и поджелудочная железа). Это обстоятельство породило предположение о возможной связи ГАМК с электрической активностью

мозга, и уже в конце 1956 г. появились первые электрофизиологические свидетельства тормозного влияния ГАМК на ЦНС. Интерес к ГАМК стал нарастать столь интенсивно, что уже в конце 1959 г. прошла первая международная междисциплинарная конференция, на которой были представлены данные исследований широкого спектра: от влияния аминокислоты на ионную проницаемость отдельных нейронов до клинической оценки роли ГАМК при эпилепсии, умственной отсталости и шизофрении. Но потребовалась еще почти два десятилетия всестороннего изучения ГАМК, прежде чем ее медиаторная роль стала считаться доказанной, а один из двух базовых процессов в нервной системе — процесс торможения — обрел свой субстратный механизм.

Сегодня ГАМК признана в качестве основного тормозного медиатора в ЦНС позвоночных. Около 30% нейронов мозга синтезируют ГАМК, и практически каждый нейрон имеет ГАМК-ергические входы. ГАМК широко, но неравномерно распределена в мозге. Наибольшее ее содержание отмечается в черной субстанции среднего мозга, базальных ганглиях, в промежуточном мозге и мозжечке. Этот медиатор используют как проекционные нейроны (например, нейроны стриатума и клетки Пуркинье мозжечка), так и многие интернейроны локальных сетей различных уровней ЦНС (от коры до спинного мозга). ГАМК не проходит через ГЭБ, поэтому ее очень мало в спинномозговой жидкости и практически нет совсем в плазме крови.

Синтез ГАМК.

ГАМК образуется в мозге из глутамата при участии специфического фермента декарбоксилазы глутаминовой кислоты (глутаматдекарбоксилаза, ГДК)[1]. Сейчас он найден во многих тканях организма, но в ЦНС рассматривается в качестве маркера ГАМК-ергических нейронов. В цитоплазме фермент присутствует в свободной форме, а в аксональных терминалях он в основном связан с мембранами синаптических везикул. Энзим может существовать в активной и неактивной форме. Активация фермента происходит при образовании его комплекса с коферментом, в роли которого выступает пиридоксальфосфат (вновь витамин B_6!), в отсутствии которого ГДК не активна. Повышение уровня глютамата в мозге не приводит к увеличению синтеза ГАМК, что указывает на то, что в норме фермент ее синтеза насыщен своим субстратом. Напротив, подъем уровня ГАМК способствует переходу ГДК в неактивное состояние и, соответственно, уменьшению образования медиатора, то есть имеет место регуляция

[1] Фермент существует в виде двух изоформ ($ГДК_{67}$ и $ГДК_{65}$), которые кодируются двумя различными генами. Фактически синтез ГАМК обеспечивают два фермента — это уникальная ситуация среди медиаторных систем мозга.

образования трансмиттера по принципу отрицательной обратной связи. Любопытен еще один процесс, влияющий на функцию фермента: АТФ тормозит его активность, а неорганический фосфат способствует его активации коферментом. Иначе говоря, в ситуации повышенной функциональной нагрузки, когда увеличивается потребление АТФ, происходит подъем уровня неорганического фосфата, и все больше молекул ГДК переходит из неактивной формы в активную. Это ведет к повышению синтеза ГАМК и торможению функциональной активности мозга.

Ряд химических соединений влияют на синтез ГАМК через торможение активности ГДК. Одни из них делают это, прямо воздействуя на фермент, другие взаимодействуют с коферментом. К последним относятся такие препараты, как **изониазид**, **семикарбозид** и **тиосемикарбозид**. Все они входят в большую группу **гидразидов** — веществ, связывающихся с пиридоксальфосфатом. А поскольку он служит коферментом для многих других энзимов (например, необходимых при синтезе дофамина и норадреналина, см. выше), эти вещества являются неспецифическими ингибиторами ГДК. **Изониазид** — это одно из основных противотуберкулезных средств. Наличие у него таких побочных эффектов, как уменьшение сна, эйфория и иногда даже развитие психозов, учащение припадков у больных эпилепсией, очевидно, связано со снижением синтеза ГАМК. Для снижения нежелательных явлений препарата вводится витамин B_6 и глютаминовая кислота. Т**иосемикарбозид** очень токсичен и используется для борьбы с грызунами. При введении его и других ингибиторов ГДК животным у них отмечается снижение уровня ГАМК и активности ГДК в мозге, поведенческое возбуждение и судороги, снять которые можно введением пиридоксина. У людей с генетическим дефектом метаболизма пиридоксина витамином B_6 лечат судороги, возникающие внутриутробно или в неонатальном периоде.

Резервирование, выделение и метаболизм ГАМК

Как и другие классические медиаторы ГАМК в нервных окончаниях активно накачивается в синаптические везикулы белком-транспортером, при деполяризации терминалей выделяется путем экзоцитоза в синаптическую щель и быстро связывается со своими рецепторами. Часть медиатора диффундирует за пределы синапса. Удаление ГАМК из синапса и внесинаптического пространства происходит за счет работы других транспортных белков. Сегодня описано 4 их вида, каждый из которых кодируется отдельным геном. Одни из них выявлены в мозге и преимущественно переносят ГАМК обратно в нервные окончания или в глиальные клетки, окружающие синапс. Другие представлены в клетках эпендимы и паутинной оболочки мозга и, вероятно, регулируют содержание медиатора в СМЖ. Один из транспортеров найден и в периферических тканях (например, в

печени). Блокирование работы этих транспортных систем приводит к повышению уровня медиатора в синаптической щели и пролонгированию его взаимодействия с рецепторами, то есть к усилению ГАМК-ергической передачи. Известно много различных химических соединений, работающих таким образом. Они обладают отчетливой противосудорожной активностью. Однако большинство из них по разным причинам используются только в экспериментах. Тем не менее, появляются и клинически эффективные препараты с данным механизмом действия. Так, **тиагабин** (**габитрил**) используется при лечении эпилепсии и, что важно, показывает эффективность в резистентных случаях.

Удаленная из синаптической щели ГАМК попадает обратно в нервные терминали или в глиальные клетки. Там в результате двух последовательных ферментативных превращений из ГАМК образуется янтарная кислота (сукцинат), которая включается в цикл Кребса[1]. Так же, как и в случаях с другими медиаторами (см. выше), блокирование активности первого фермента деградации ГАМК — ГАМК-трансаминазы приводит к подъему уровня медиатора в мозге. При этом происходит увеличение пресинаптического его содержания и, соответственно, выделения. Это приводит к усилению ГАМК-ергической передачи. Среди химических соединений такого типа действия есть и клинически используемые препараты антиконвульсанты: **вальпроат** и **вигабатрин**.

ГАМК-рецепторы

Как и в случае других медиаторных систем, выявление специфических мест связывания для ГАМК явилось важнейшим свидетельством сигнальной роли этой аминокислоты. Сегодня различают три основных типа ГАМК-рецепторов: $ГАМК_A$, $ГАМК_B$ и $ГАМК_C$ рецепторы. $ГАМК_A$ и $ГАМК_C$ рецепторы образуют мембранные каналы, то есть относятся к ионотропным рецепторам. Их активация приводит к увеличению проницаемости мембраны для ионов Cl^- и бикарбоната (HCO_3^-). Эти рецепторы находятся на постсинапсах и опосредуют быстрые (в течение миллисекунд) ответы клеток-мишеней. $ГАМК_B$ рецепторы относятся к классу рецепторов, связанных с G-протеинами, то есть являются метаботропными рецепторам. Они могут располагаться как постсинаптически, так и пресинаптически. Их активация ведет к изменению активности внутриклеточных ферментов (аденилат циклазы) или прямо влияет на ионные

[1] Таким образом, ГАМК тесно связана с циклом трикарбоновых кислот и энергетическим обменом клеток. Ее образование и катаболизм вместе описывают под названием «ГАМК-шунт»: цикл трикарбоновых кислот → глутамат → ГАМК→ сукцинат → цикл трикарбоновых кислот.

каналы для K^+ или Ca^{2+}. При этом K^+-каналы открываются, что, соответственно, сопровождается развитием гиперполяризации мембраны, а Ca^{2+}-каналы блокируются, в результате чего подавляется выделение медиатора из пресинапса. Таким образом, активация любого типа ГАМК-рецепторов направлена на снижение возбудимости нейронов и межнейрональной коммуникации.

$ГАМК_A$-рецепторы. Почти все нейроны ЦНС оснащены $ГАМК_A$ рецепторами. Для их активации необходимо присоединение к рецептору двух молекул ГАМК. Тогда открывается канал в мембране, через который начинается движение ионов Cl^- и HCO_3^-. Поскольку проницаемость для хлора в 5 раз превышает таковую для бикарбоната, именно током Cl^- и определяется результат активации рецепторов. Напомним, что направление движения заряженных частиц зависит от электрохимического градиента. Обычно внутри нейрона концентрация Cl^- существенно ниже, чем во внеклеточной среде, поэтому при активации рецепторов Cl^- устремляется внутрь нейронов и гиперполяризует участок нейрональной мембраны. Так происходит в большинстве зрелых нейронов. Однако если уровень Cl^- внутри клетки повышен, то при активации рецепторов ионы хлора будут выходить **из** нейрона, а мембрана деполяризоваться. Именно такая ситуация имеет место на ранней стадии развития мозга[1], и ГАМК в этот период играет роль не тормозного, а возбуждающего медиатора. Предположительно эта особенность сохраняется и у некоторой части зрелых нейронов определенных структур мозга (например, в супрахиазматическом ядре гипоталамуса, задающем суточный ритм организма).

Впервые структура $ГАМК_A$ рецепторов была описана в 1987 г. Они представляют собой комплекс из пяти трансмембранных белков (субъединиц), окружающих центральный канал в мембране (рис. 4.8). К настоящему времени у млекопитающих описано 19 субъединиц, кодируемых разными генами. Эти субъединицы сгруппированы в 7 семейств: α (1–6), β (1–3), γ (1–3), δ, ε, π, ρ (1–3) и θ. Очевидно, что число возможных комбинаций по 5 разных субъединиц огромно. Однако, благодаря молекулярно-генетическим исследованиям сегодня известно, что не все потенциальные сочетания «жизнеспособны», наиболее часто в мозге обнаруживаются только 12 из них. Кроме того, гены, кодирующие субъединицы, располо-

[1] Вспомним, что клетки активно создают и поддерживают неравенство концентраций различных ионов между внутри- и внеклеточной средой за счет постоянной работы транспортных и других систем. Уровень Cl^- внутри нейронов определяется функционированием двух мембранных белков-транспортеров. Один из них, более активно удаляющий Cl^- из клетки, появляется в ходе развития позднее, и поэтому дефинитивный мембранный потенциал устанавливается постепенно. Тогда же происходит «переключение» роли ГАМК с возбуждающей на тормозную.

жены на разных хромосомах кластерами, например, на хромосоме 5 расположены гены субъединиц α1/α6/β2/γ2, а на хромосоме 4 — α2/α4/β1/γ1. Рецепторы, отличающиеся по составу и сочетанию своих субъединиц, различаются по ряду важнейших характеристик (например, по скорости и продолжительности открывания хлорного канала, по сродству к ГАМК и др.), а также по распределению в мозге. Это указывает и на функциональную неоднородность $ГАМК_А$ рецепторов. В пользу этого свидетельствуют, например, следующие факты: только с рецепторами, в состав которых входит субъединица γ, связываются бензодиазепины (см. ниже), а субъединицу α 6 содержат исключительно рецепторы гранулярных клеток мозжечка!

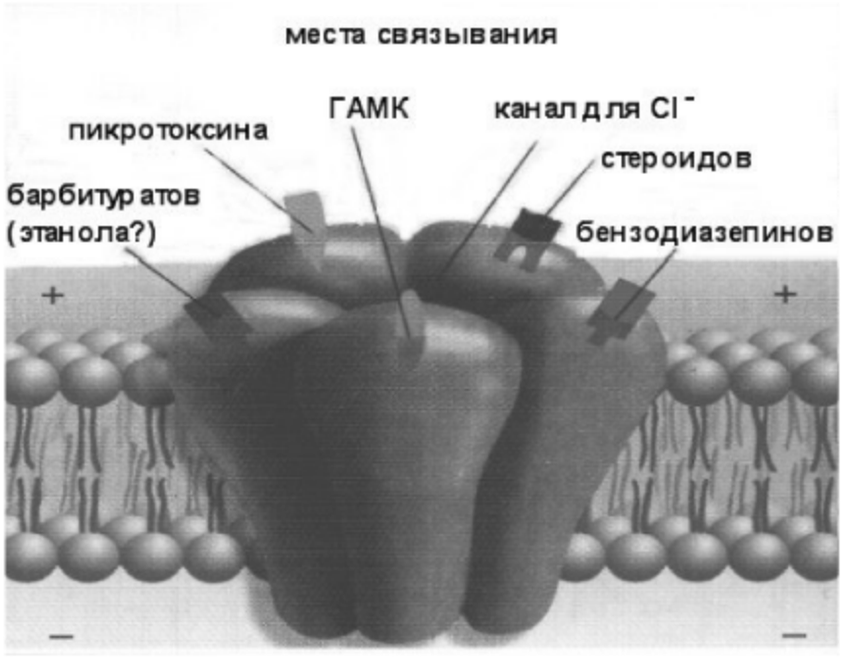


Рис. 4.8. $ГАМК_А$-рецептор и места связывания его лигандов
(Перерисовано с Carlson N. R. Foundations of physiological psychology — 5th ed. 2002, Pearson Education, Inc)

Действие множества лекарственных препаратов, обладающих противосудорожным, противотревожным, седативным эффектами, вызывающих анестезию, амнезию и миорелаксацию, направлено на $ГАМК_А$ рецепторы, и зависит от места связывания этих веществ на данных рецепторах. Сегодня известно о наличии нескольких таких специфических мест связывания. Первое и главное из них — для ГАМК, оно находится между субъединицами α и β. Природное соединение **мусцимол,** содержащееся в мухоморах, является прямым агонистом этого сайта и обладает выраженным психотропным действием. Другое вещество алкалоид **бикукулин** блокирует $ГАМК_А$-рецепторы и является их прямым антагонистом. **Бикукулин** со-

держится в ряде цветковых растений, в том числе семейства маковых, и относится к числу судорожных ядов.

Второй сайт (расположенный между α и γ субъединицами) назван бензодиазепиновым, поскольку именно с ним связываются многочисленные соединения, объединенные названием **бензодиазепины** (БД)[1] и составляющие сегодня основу одного из классов психотропных средств, класса анксиолитиков. БД не открывают ионный канал, но повышают сродство ГАМК к ее рецепторам за счет аллостерической модуляции[2]. Это проявляется тем, что под влиянием БД в ответ на ГАМК канал начинает открываться чаще, но в отсутствии ГАМК рецептор не активируется. С момента появления первых БД эта группа значительно расширилась и пополнилась соединениями с различными механизмами действия. Среди них есть не только агонисты этого сайта типа **диазепама**, но и антагонисты, блокирующие эффекты клинически используемых БД. Примером может служить препарат **флумазенил,** у которого собственная активность практически не выражена, но он противодействует эффектам БД и потому используется в клинике при их передозировке. В группе БД есть и такие соединения, которые оказывают действие прямо противоположное эффектам препаратов типа диазепама. Связываясь с БД сайтом, они препятствуют активации $ГАМК_А$-рецепторов аминокислотой. В результате при введении таких соединений у животных развивается тревога (анксиогенное действие) и судороги. Эти вещества получили название «инверсные (обратные) агонисты».

Отдельные места связывания на $ГАМК_А$-рецепторе выявлены для **барбитуратов** и **нейростероидов**. Эти вещества, как и БД, способствуют активации рецепторов медиатором и являются их непрямыми агонистами. **Барбитураты** — обширная группа химических соединений, производных барбитуровой кислоты. До появления БД они составляли основной арсенал снотворных и противотревожных средств. В зависимости от дозы их фар-

---

[1] Бензодиазепины были открыты в начале 1960-ых. Первыми были синтезированы **хлордиазепоксид** (Либриум) и **диазепам** (Валиум). У них обнаружили противотревожное (анксиолитическое), противосудорожное, седативное и миорелаксирующее действие. Примерно через 10 лет их эффекты связали с влиянием на эффекты ГАМК. При использовании радиоизотопов в мозге были обнаружены специфические места связывания БД. Они получили название бензодиазепиновых рецепторов. Сейчас эта группа насчитывает несколько десятков препаратов, которые широко используются в нейропсихиатрии и общей медицинской практике при лечении тревожных расстройств, эпилепсии, нарушений сна и др. Основной представитель БД **диазепам** является сегодня эталонным анксиолитиком.

[2] Аллостерическая модуляция — изменение функциональной активности рецепторов (повышение или снижение) за счет воздействия на аллостерические (отличные от главного) места связывания.

макологические эффекты варьируют от легкого успокаивающего до состояния наркоза. С увеличением дозы постепенно нарастает угнетение ЦНС: возникают нарушения движения и речи, потеря сознания, кома, ослабление дыхания, а затем и смерть. К этой группе относятся, например, такие препараты как фенобарбитал и тиопентал натрия. **Фенобарбитал** в недавнем прошлом под названием «**люминал**» получил широкую известность в качестве снотворного (вспомним льва, ставшего его жертвой в замечательном х/ф «Полосатый рейс»!). Он и сегодня продолжает применяться как противосудорожное средство при лечении эпилепсии и ряде других расстройств. **Тиопентал натрия** представляет средства для наркоза. Сейчас барбитураты используются ограничено, поскольку для них характерен узкий терапевтический диапазон, что сопряжено с высоким риском передозировок. Это объясняется механизмом их взаимодействия с $ГАМК_А$-рецепторами: барбитураты продлевают период, в течение которого хлорные каналы остаются открытыми, а в высоких концентрациях могут сами открывать эти каналы даже в отсутствии ГАМК. **Нейростероиды** и различные стероидные гормоны, образующиеся в организме и родственные прогестерону, связываясь с собственным сайтом на $ГАМК_А$-рецепторе, активируют его и вызывают у животных седативный, анскиолитический, противосудорожный эффекты и анестезию. Снижение синтеза этих гормонов и, соответственно, уменьшение их активирующего влияния на $ГАМК_А$-рецепторы связывают сегодня с развитием таких функциональных расстройств, как, например, предменструальный синдром. В целом, оценивая биологическое значение модулирующих влияний стероидных гормонов на $ГАМК_А$-рецепторы, предполагают, что таким образом обеспечивается связь между ЦНС и периферическими тканями и один из способов регуляции согласованных системных реакций организма и поведения.

Еще одним лигандом, имеющим собственное место связывания на рецепторе, является пикротоксин. Это природное соединение с неустановленной пока химической структурой получают из кустарника, растущего в Индии. **Пикротоксин** — непрямой антагонист $ГАМК_А$-рецепторов. При введении его в организм развиваются судороги, сходные со стрихниновыми. Наконец, эффекты **этилового спирта** также предположительно обусловлены его взаимодействием с $ГАМК_А$-рецепторами. Правда, пока точно не известно даже, есть ли специфическое место связывания для этанола или он оказывает влияние через бензодиазепиновый сайт. В пользу последнего свидетельствует то, что, как и БД, этанол влияет только на рецепторы, содержащие α, β и γ субъединицы.

Очевидно, что в организме нет барбитуратов, бензодиазепинов и пикротоксина. Части $ГАМК_А$-рецептора получили обозначения по названию химических соединений, вводимых в организм извне. Естественно, встает вопрос, для каких эндогенных веществ предназначены эти места связыва-

ния, и как с их участием осуществляется регуляция процессов торможения в ЦНС. К сожалению, несмотря на все предпринимаемые усилия исследователей, убедительного ответа на этот вопрос пока нет. В качестве кандидатов в разное время возникали и изучались различные эндогенные соединения. Так, вещество Р-ССМ (метил-пара-карболин-3-карбоксилат), относящееся к группе β-карболинов и образующееся в мозге, связывается с БД сайтом и работает как антагонист ГАМК. Его поведенческие эффекты у животных включают развитие тревоги, страха, напряжения. Предполагают, что это соединение может выделяться в моменты опасности и побуждать к защитному поведению (борьбе или бегству). Такие же поведенческие эффекты имеет пептид, получивший название **эндозепин**. Еще одно его имя — пептид, тормозящий связывание диазепама, указывает на механизм, лежащий в основе этих эффектов. Другие кандидаты — эндогенные аналоги диазепама. В конце 1980-ых при посмертном исследовании ткани человеческого мозга в ней был обнаружен активный метаболит диазепама **десметил-диазепам**. Это вызвало удивление и большой интерес исследователей. Сейчас известно, что это вещество содержится в картофеле, зернах пшеницы и ряде растений, поэтому возникло предположение, что БД-рецепторы могут быть мишенью различных природных соединений, входящих в состав естественных продуктов питания человека и животных. С влиянием на другие участки $ГАМК_А$-рецептора связывают успокаивающие эффекты валерианы, гиперицина, содержащегося в зверобое, аментофлавона, найденного в шлемнике, а также отравляющее действие цикутоксина — ядовитого начала цикуты, которым «начинены» все части этого растения, но особенно корневища. Токсин блокирует $ГАМК_А$-рецепторы, и при отравлении им быстро появляются тошнота, рвота, судороги, а затем и смерть.

$ГАМК_С$-рецепторы тоже являются ионотропными и сегодня рассматриваются как разновидность $ГАМК_А$-рецепторов. Однако они нечувствительны к бикукулину, а также к бензодиазепинам и барбитуратам. Блокирует эти рецепторы пикротоксин. Впервые они были выявлены в сетчатке глаза. Сейчас с помощью электрофизиологических и фармакологических методов установлено их присутствие на горизонтальных и биполярных клетках сетчатки, в спинном мозге, мозжечке, гиппокампе и в некоторых других структурах головного мозга.

$ГАМК_В$-рецепторы относятся к метаботропным. Они могут располагаться как на постсинапсе, так и на пресинаптической мембране, исполняя роль ауторецепторов. Кроме того, значительная их часть лежит экстрасинаптически и связывается с ГАМК, диффундирующей за пределы синапса. Напомним, что активация $ГАМК_В$-рецепторов, независимо от их локализации, ведет к снижению вероятности развития деполяризации нейронов и генерации нервного импульса (см. выше).

Функциональная роль ГАМКергической системы может быть определена просто и лаконично. Это основная тормозная система мозга позвоночных. На это однозначно указывает анализ эффектов химических веществ, влияющих на самые разные звенья ГАМКергической передачи. Активация этой системы (посредством повышения синтеза — витамин B_6; активации рецепторов — диазепам, барбитураты, этанол; блокады обратного захвата и подавления деградации — антиконвульсанты тиагабин, вальпроат и вигабатрин) приводит к снижению возбудимости, угнетению ЦНС и поведения в целом. Ослабление или тем более выключение ГАМКергической передачи (посредством угнетения синтеза — гидразиды; блокады рецепторов — бикукулин, пикротоксин, цикутоксин) ведет к быстрому распространению неконтролируемого возбуждения в мозге, развитию генерализованных судорог и смерти. Однако следует помнить о сложных межнейрональных взаимодействиях, о существенной роли нейронов локальных сетей, значительная часть которых является тормозными и о том, что все нейроны, в том числе тормозные, имеют ГАМКергические входы. Следовательно, в результате их активации возможно не только развитие торможения клеток-мишений, но и растормаживание нейрональных цепей. Развитие эффектов таких депрессантов ЦНС, как этанол и бензодиазепины, наглядно это подтверждают. При введении их в малых дозах или в начальной стадии действия они вызывают растормаживание и эйфорию.

С нарушением нормального функционирования ГАМКергической системы связывают сегодня не только различные судорожные состояния и эпилепсию, но и целый ряд других заболеваний и расстройств как соматических (например, инсулинозависимый диабет, I тип; формирование челюстно-лицевых аномалий у плода), так и нейропсихических. Хорошо известно, что причиной хореи Хантингтона является генетическая мутация, приводящая к гибели ГАМКергических нейронов стриатума, а развитие паркинсонизма обусловлено утратой дофаминергических влияний на те же нейронные популяции. Древнейшим противотревожным средством является алкоголь, это вещество и до сих пор ежедневно по всему миру люди принимают с этой целью. Для лечения тревожных расстройств и преодоления бессонницы в первой половине 20 столетия использовались барбитураты, а затем им на смену пришли бензодиазепины. БД сегодня не только составляют основу класса анксиолитиков, но применяются для снятия мышечных спазмов, нормализации сна, лечения эпилепсии и психозов. Очевидно, следует согласиться с мнением о том, что нет такого процесса в мозге, в котором не принимала бы участия ГАМКергическая система.

ГЛИЦИН КАК ТОРМОЗНЫЙ МЕДИАТОР

Глицин — это самая простая из всех аминокислота. Он является важным компонентом белков, вовлечен во многие обменные процессы и найден во всех частях мозга. Медиаторная роль глицина впервые была установлена для спинного мозга. В 1965 г. американские ученые М. Апрайзен и Р. Верман (M. Aprison & R. Werman) обнаружили, что содержание этой аминокислоты в спинном мозге значительно выше, чем в каком-либо другом отделе ЦНС. При этом максимальный его уровень отмечается в вентральных рогах серого вещества, где распределены терминали интернейронов. После гибели этих нейронов вследствие аноксии содержание глицина в ткани резко снижалось. Ученые предположили, что глицин может играть роль нейромедиатора. Вскоре были получены подтверждения этой гипотезы. Уже первые электрофизиологические исследования показали, что глицин подавляет импульсную активность мотонейронов. Через несколько лет было доказано, что глицин может синтезироваться в нейронах и выделяться из их терминалей в ответ на стимуляцию, связываться с постсинаптическими рецепторами, а затем подвергаться обратному захвату в пресинаптические окончания. Таким образом, стало понятно, что глицин удовлетворяет всем критериям для отнесения его к числу нейромедиаторов. Сегодня его рассматривают как тормозный медиатор в спинном мозге, стволе и сетчатке. Кроме того, как было установлено позднее, глицин является коагонистом глютаматных NMDA рецепторов (см. выше), и в этой роли он не опосредует тормозные влияния, а, напротив, вовлекается в передачу возбуждения на клетки-мишени.

В мозге глицин образуется из аминокислоты серина при участии специфического фермента (серин-оксиметилтрансферазы), который, как полагают, есть в митохондриях и нейронов, и глиальных клеток. Отметим, что при этом здесь вновь кофактором выступает пиридоксальфосфат. В нейронах глицин запасается в синаптических везикулах с помощью транспортеров одинаковых, фактически, с везикулярными переносчиками для ГАМК. Из синаптической щели глицин удаляется путем захвата обратно в нейрон или в глиальные клетки с помощью глициновых транспортеров (сегодня известно о 5 их разновидностях), приуроченных к глицинергическим синапсам. В глиальных клетках захваченный глицин в ходе последовательных ферментативных реакций превращается в серин, который может подвергаться дальнейшему расщеплению или выделяться из клеток глии и захватываться нейронами. Поскольку детали метаболизма глицина в нервной ткани все еще недостаточно изучены, остается не ясным, до какой степени нейроны зависят от захвата глицина или от его синтеза de novo.

Глициновые рецепторы

Еще в период 1968–1973 гг. было убедительно показано, что растительный алкалоид **стрихнин,** являющийся судорожным ядом, избирательно противодействует эффектам глицина в малых дозах. При увеличении доз стрихнин подавляет и действие ГАМК. В начале 1980-х при использовании радиолигандного связывания меченого стрихнина были идентифицированы глициновые рецепторы. Сегодня известно, что все они являются ионотропными и относятся к группе лигандзависимых ионных каналов. Как и $ГАМК_А$ рецепторы, все они составлены 5 субъединицами, окружающими канал в мембране, через который могут проходить ионы Cl^- и HCO_3^-. Эти субъединицы представляют разновидности двух полипептидов, обозначаемых α (α1–α4) и β. В зрелом мозге наиболее типичным является глициновый рецептор, состоящий из трех α и двух β субъединиц (3α : 2β). На мембранах эмбриональных нейронов присутствуют гомомерные, состоящие только из α субъединиц, рецепторы. Активация глициновых рецепторов, расположенных на постсинаптической мембране, как и $ГАМК_А$ рецепторов, как правило, приводит к развитию ее гиперполяризации и генерации ТПСП. В стволе мозга глициновые рецепторы выявлены также на пресинаптических окончаниях. Их активация вызывает слабую деполяризацию, которая приводит к активации Ca^{2+} каналов и **увеличению** выделения медиатора. Это отличает пресинаптические глициновые рецепторы от пресинаптических $ГАМК_А$ рецепторов.

В сравнении с $ГАМК_А$ рецепторами глициновые рецепторы имеют совсем небольшое количество агонистов, антагонистов и модуляторов их активности. Активируются эти рецепторы глицином и аминокислотами β-аланином и таурином. Мощным избирательным прямым антагонистом глициновых рецепторов является стрихнин. Он конкурентно блокирует рецептор. **Стрихнин** — алкалоид, выделенный впервые в 1818 г. из семян («рвотных орешков») *чилибухи* (*Strychnos nux-vomica*) — дерева из рода Стрихнос, произрастающего в Индии и других тропических странах Азии и Африки. Он очень ядовит и даже в небольших дозах вызывает судороги и даже смерть. Раньше использовался в качестве пестицида. Сейчас применяется в качестве тестового вещества в экспериментальных исследованиях для выявления участия глициновых рецепторов в физиологических процессах. Антагонистом глициновых рецепторов является и еще одно природное ядовитое вещество **пикротоксин**, который блокирует и $ГАМК_А$ рецепторы (см. выше). Однако пикротоксин действует только на гомомерные рецепторы, поэтому его используют для надежного разделения глициновых гомо- и гетеромерных рецепторов. В отличие от $ГАМК_А$ глициновые рецепторы блокируются некоторыми стероидами (например, прегненолоном), на них не действуют бензодиазепины, и они относительно

нечувствительны к барбитуратам. Ионы Zn^{2+}, присутствующие в организме, в том числе в спинном и головном мозге, в малых (наномолярных) концентрациях потенцируют действие глицина, а в больших (микромолярных) — противодействуют ему. Влияние Zn^{2+} объясняют его связыванием со специфическим сайтом на рецепторе (то есть аллостерическим взаимодействием). Позитивное модулирующее влияние на глициновые рецепторы оказывают многие анестетики, использующиеся для общего наркоза (такие как, диэтиловый эфир, фторотан, изофлюран, и др.), а также этанол.

Глицинергическая передача играет ключевую роль в протекании спинальных рефлексов, поскольку опосредует реципрокное и возвратное торможение мотонейронов клетками Рэншоу. Важна она и для осуществления двигательного контроля и сенсорной передачи. Глициновые рецепторы найдены не только в спинном мозге и стволе, но также в высших мозговых центрах, включая кору, гиппокамп и мозжечок. Некоторые генетически обусловленные заболевания и патологические состояния, проявляющиеся нарушениями в сфере контроля движений, связывают сегодня с изменениями в строении глициновых рецепторов. Примером может служить **гиперэкплексия** (от греч. чрезмерное вздрагивание) — заболевание, при котором патологически усилен стартл-рефлекс (реакция общего вздрагивания). Любое неожиданное воздействие (вспышка света, прикосновение или звук) вызывает у больных сильное вздрагивание всего тела, вскакивание или прыжки, сопровождаемые вскрикиванием, и даже падение. Характерен мышечный гипертонус, который может даже затруднять движения и способствовать неустойчивости. Эта патология связана с мутациями генов, кодирующих субъединицы глицинового рецептора. В результате у носителя может быть уменьшено количество глициновых рецепторов или снижена чувствительность рецепторов к глицину. Мутации генов, кодирующих синтез глициновых транспортеров, также будут приводить к гиперэкплексии.

♦ ДРУГИЕ НЕЙРОМЕДИАТОРНЫЕ СИСТЕМЫ

За последние 50 лет, в течение которых представление о химической природе межнейрональной коммуникации получило всеобщее признание, стало очевидно, что в этих процессах в мозге участвуют множество эндогенных соединений. Сигнальная роль одних сегодня считается доказанной, других — еще ждет научного подтверждения. Более того, список потенциальных нейротрансмиттеров продолжает пополняться. Как указывалось выше (см. Гл.2), нейромедиаторы принято делить на две основные группы:

нейропептиды и малые молекулы, в число которых, помимо классических медиаторов, уже рассмотренных в этой главе, входят пурины и мембранорастворимые соединения. Далее рассмотрим еще две медиаторные системы, опиатергическую и эндоканнабиноидную, как относительно наиболее изученные и имеющие сегодня существенное научно-практическое значение.

ОПИАТЕРГИЧЕСКАЯ СИСТЕМА

Опиум относится к числу психоактивных соединений, которые веками употреблялись людьми с разными целями. Его получают из незрелых семян опиумного мака, или мака снотворного *(Papaver somniferum)*, происходящего из районов Ближнего Востока и Северной Африки, а теперь распространенного повсеместно, вплоть до Великобритании и Дании. Документально подтверждено его использование на протяжении не менее 6 тысячелетий. Врачами Древнего Египта, Греции и Рима он применялся при множестве самых разных болезней и состояний и, в первую очередь, для снятия боли. Гален назначал опий при головных болях, кашле, расстройствах желудка, при астме и глухоте и даже для лечения проказы. Когда опиум появился в Европе, врачи отнеслись к нему как к дару небес. Им стали лечить разнообразные недуги. «Отец английской медицины» Томас Сиденхам (1624–1689, впервые описавший такие заболевания как скарлатина, подагра, ревматическая хоря, коклюш, краснуха, рожа и др.) утверждал, что «среди всех средств, посланных Богом человеку для облегчения его страданий, нет больше столь же универсального и эффективного, как опиум». Сегодня эффективность соединений опиума признана в качестве аналгетиков, а также при лечении кашля и диареи.

Однако, у этого «дара небес» есть и оборотная, очень опасная, сторона действия — способность вызывать тяжелую зависимость. Эти, аддиктивные, свойства опиума впервые осознали в Китае, куда к IX в. пришла из мусульманских стран традиция **рекреационного использования** (то есть не связанного с медицинскими показаниями, а для получения удовольствия, снятия усталости, расслабления и т. д.) опиума. Именно в этой стране возникло и широко распространилось курение опиума, и в 1729 г. там был издан первый закон, ограничивающий его применение. В XIX в. опиум даже послужил причиной войны между Китаем и Великобританией, поскольку англичане продолжали завозить его из Индии в обмен на китайский чай. В Европе и в США в это время опиум свободно применялся в медицинских целях, правда, в основном в виде настойки для принятия внутрь. Постепенно аддиктивные свойства опиума становились известными и в этих странах, и вскоре рекреационное его использование захлестну-

ло и их. Еще больше обострило ситуацию выделение из опия **морфина**[1] — одного из алкалоидов и основных действующих начал опия. Всего в составе опия насчитывается около 20 алкалоидов, среди них морфин, кодеин, папаверин и др. Все они объединяются под названием **опиаты**.

В средине XIX в., когда приобрести морфин в странах Европы и в США не составляло труда, появились шприцы для подкожных введений. Это весьма поспособствовало распространению морфинизма, и в результате он стал существенной проблемой в этих странах. Морфин быстро снимает боли, поэтому его применяли при тяжелых ранениях и повреждениях. Но скоро стало очевидно, что синдром лишения, развивающийся после отмены препарата, был не менее тяжелым, чем боли, им устраняемые. Во время гражданской войны в США зависимость от морфия среди воюющих была столь распространена, что получила название «солдатская болезнь». Ею страдали более 100 000 человек!

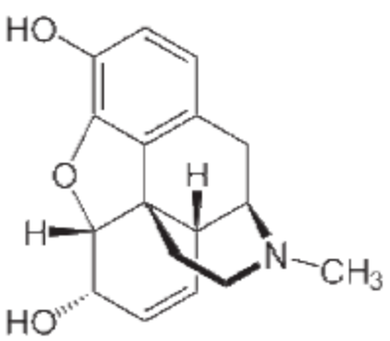
В 1874 г. английский химик Алдер Райт создал на базе морфина новое соединение **диацетилморфин** (**героин**). Но известность этот препарат получил лишь спустя четверть века, когда был повторно открыт в 1898 г. немецким фармакологом Г. Дрезером. Это соединение оказалось вдвое более сильным аналгетиком, чем морфин, и его начали применять для подавления болей и кашля. Однако вскоре стало ясно, что и зависимость от него формируется гораздо быстрее. Постепенно к XX столетию сложилась картина развития опийной зависимости и ее тяжелых последствий. С 1917 г. героин полностью запрещен к использованию в США, а применение других опиатов разрешено строго по медицинскому назначению. Героин ушел в подполье, и сейчас является прототипом аддиктивных веществ. Его нелегальное использование и торговля им представляют острейшую международную проблему. Опиаты же, оставаясь самыми эффективными обезболивающими, по-прежнему очень востребованы в этом качестве и сегодня, но немедицинское их использование, существенно ограничивает их применение.

В 1925 г. была описана химическая структура морфина, и выяснилось, что другой алкалоид опия кодеин имеет практически такое же строение, их отличает лишь один из боковых радикалов (рис. 4.9). Фармакологически же кодеин существенно отличается от морфина: аналгетический эффект у него много слабее, он в меньшей степени угнетает дыхание и деятельность

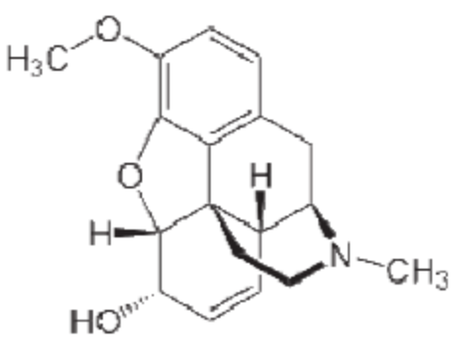
---

[1] **Морфин** был вообще первым алкалоидом, выделенным из растений. Получил его из опия в 1804 г. немец **Фридрих** Вильгельм Адам **Сертюрнер,** бывший в ту пору учеником фармацевта. Полученное соединение он испытал на себе и своих друзьях и назвал «морфием» по имени греческого бога сновидений Морфея. В последующие годы Сертюрнер изучал эффекты морфина, а в конце жизни страдал расстройствами, связанными с пристрастием к нему. Современное название «морфин» предложил французский ученый Ж. Л. Гей-Люсак.

ЖКТ. Однако сохраняет сильное противокашлевое действие. Так было установлено, что даже незначительные модификации молекулы морфина приводят к значительным изменениям его фармакологических свойств. С тех пор, в поиске новых эффективных аналгетиков, но не отягощенных аддиктивным потенциалом, создано множество соединений на основе морфина, кодеина и других компонентов, входящих в опий, а также веществ, синтезированных из неопиоидных[1] предшественников. Все они обладают сходным фармакологическим спектром (уменьшают боль, сужают зрачок, подавляют кашель, угнетают дыхание и подавляют кишечную перистальтику и секрецию, приводя к запорам, могут вызывать релаксацию, эйфорию и сновидные изменения сознания), но при этом существенно отличаются между собой по силе действия в отношении различных эффектов. Например, аналгетическое действие опиоидов, которое измеряют относительно эффекта эталонного препарата — морфина, варьирует в следующих пределах: героин в 2 раза, фентанил в 100 раз сильнее морфина, а кодеин и меперидин в 10 раз слабее. Кроме того, опиаты эффективно подавляют кашель, и на смену запрещенному кодеину пришел синтетический препарат декстрометорфан, не вызывающий физической зависимости. На основе морфина синтезированы также соединения, которые являются его «чистыми» антагонистами: **налоксон** и **налтрексон**. Сами они не обладают эффектами морфина, но блокируют его действие и эффекты других опиатов. Созданный в конце 1960-х налоксон стал широко применяться в клинике при передозировках опиатов и спас множество жизней. Его введение в случаях передозировки морфина или героина полностью снимало эффекты этих опиатов. При введении же налоксона до приема опиатов их эффекты не развиваются.



Морфин



Кодеин

Рис.4.9. Химическое строение морфина и кодеина

[1] **Опиоиды** — большая группа природных, синтетических или полусинтетических веществ, действие которых на ЦНС опосредовано опиоидными рецепторами (например, гидроморфин, оксикодон или синтетические метадон, фентанил, меперидин).

Вводятся опиаты различными способами: при медицинском назначении обычно внутримышечно или в виде таблеток через рот, при рекреационном использовании их вводят внутривенно, подкожно, нюхают (интраназально) или курят (ингаляционно). Попав в кровь, опиаты разносятся по всему организму, в том числе, проникают через ГЭБ и плацентарный барьер[1]. Именно с воздействием на ЦНС и связаны основные эффекты соединений этой группы, а различия между ними по выраженности и длительности действия во многом определяются их фармакокинетическими характеристиками. Так, более мощное действие героина по сравнению с морфином связано с тем, что у него выше липофильность. Поэтому он в 2 раза быстрее и в большем количестве попадает в мозг, а там превращается в морфин, который и воздействует на соответствующие рецепторы. Как говорят, «героин просто представляет форму «упаковки» морфина, более эффективную для доставки его в мозг». Большинство опиатов достаточно быстро подвергаются метаболизму в печени и выводятся из организма почками. После введения однократной дозы 90% вещества выводится в течение 24 часов. Однако следы морфина могут определяться в моче через 2–4 дня.

Изучение эффектов и механизмов действия морфина и других опиоидов продолжается уже более 80 лет[2]. В целом они оказывают тормозное влияние на клетки-мишени. На уровне организма же их эффекты зависят от вводимой дозы. Малые дозы снимают боль, сужают зрачок, вызывают сонливость, нарушают концентрацию внимания и снижают реакции на окружающую среду, могут вызывать чувство тошноты. В более высоких дозах, особенно при внутривенном введении, опиаты вызывают эйфорию, но иногда, напротив, беспокойство и тревогу, а также тошноту и рвоту. При введении больших доз тормозное действие опиатов на ЦНС проявляется угнетением вплоть до потери сознания. При этом падают артериальное давление и температура тела, нарушается дыхание. Смерть наступает из-за угнетения дыхательного центра в стволе мозга. Периферические эффекты морфина, связанные с его способностью снижать симпатический тонус и вызывать выделение гистамина из клеток (что проявляется крапивницей и бронхоспазмом), также могут представлять угрозу для жизни.

При повторных введениях морфина и других опиатов достаточно быстро развивается **толерантность**. Как показано на животных, это может происходить даже после однократной дозы. В результате для получения желаемого результата необходимо все время увеличивать количество вво-

---

[1] По этой причине опиаты проникают и в организм плода беременных женщин, страдающих опиатной зависимостью, и у их новорожденных через несколько часов после рождения развивается абстинентный синдром!

[2] Corbett A. D., Henderson G., McKnight A. T. & Paterson S. J. 75 years of opioid research: the exciting but vain quest for the Holy Grail. British Journal of Pharmacology. (2006) 147, S153–S 162.

димого вещества. Однако при этом толерантность развивается в отношении одних эффектов (обезболивание, эйфория), но не других (запоры, угнетение дыхания). Более того, для опиатов характерно развитие **кросс-толерантности**, то есть уменьшение реакций на введение других соединений этой группы, даже если они не употреблялись ранее. При резкой отмене опиатов развивается тяжелый абстинентный синдром (ломка). Первые его симптомы возникают через 8–12 часов. Появляются и нарастают раздражение и тремор, слезо- и слюнотечение, истечение из носа. Со временем добавляются новые симптомы: «гусиная кожа», расширенные зрачки и потеря аппетита. Своего пика «ломка» достигает через 2–3 суток. Тогда уже отмечаются повышение артериального давления и частоты сердечных сокращений, потливость, диарея, ломота в костях и др. Без медицинской помощи в результате истощения и обезвоживания исход может быть фатальным, но обычно симптомы абстиненции проходят в течение нескольких дней (интенсивность и длительность синдрома отмены зависят от опиата, которым злоупотребляли). Так формируется и проявляется **физическая зависимость от опиатов**.

Представление о том, что аналгетическое действие опиатов обусловлено их взаимодействием со специфическими рецепторами, сложилось еще в 1950-х гг. Первое сообщения об обнаружении мест связывания опиатов в мозге появились в 1971 г. Это стало возможным благодаря использованию радиоизотопного метода. Однако приоритет открытия опиатных рецепторов отдают Кэндису Перту и Соломону Снайдеру, которые уже в 1973 г. впервые подробно описали результаты исследования этих рецепторов. На основании сравнительного анализа фармакологических эффектов различных опиоидов и их взаимодействия было высказано предположение о существовании как минимум трех разных **видов опиатных рецепторов**. Их обозначили как μ (мю-), κ (каппа-) и σ (сигма-) рецепторы по названиям их избирательных агонистов. Обнаружение в мозге специфических мест связывания для экзогенных опиатов, естественно, подхлестнуло исследования по поиску эндогенных лигандов этих рецепторов. Вскоре они увенчались успехом. О выделении из мозга животных веществ, обладающих эффектами морфина, сообщили сразу две независимые группы исследователей: шведы Ларс Терениус и Агнета Вальстрём (1974 г.) и британские ученые, под руководством Ганса Костерлица и Джона Хьюза (1975 г.), которые затем первыми выделили в чистом виде два маленьких пептида и описали их эффекты. Эти соединения назвали (мет- и лей-) энкефалинами (от греч. «эн кефалон» — «в голове»). Вслед за этим были открыты и другие «собственные мозговые опиаты»: β-эндорфин, динорфин и др. Сегодня их насчитывается более 20. Все они объединяются под названием **эндорфины** («эндогенные морфины»). Это нейромедиаторы, действующие на опиоидные рецепторы и представляющие собой мелкие пептидные молекулы, разме-

ром от 5 аминокислотных остатков у энкефалинов до 31 аминокислотного остатка у бета-эндорфина. Образуются они из нескольких предшественников, главные из которых проопиомеланокортин, проэнкефалин и продинорфин, которые синтезируются в различных частях ЦНС, в периферической нервной системе и в гипофизе. Производят эндорфины как проекционные нейроны, так и нейроны локальных сетей. Эндорфины часто являются ко-медиаторами классических нейротрансмиттеров (катехоламинов, серотонина, ГАМК) и других пептидов, играя роль модуляторов их действия.

Открытие эндорфинов привело к обнаружению новых опиоидных рецепторов, сначала δ (дельта-) рецепторов, а затем и других. Номенклатура опиоидных рецепторов несколько раз пересматривалась. На данный момент принято разделять их на μ (мю-), κ (каппа-), δ (дельта-) и ноцицептин/орфановый рецепторы. Предполагается существование и еще нескольких подтипов опиоидных рецепторов, но их изучение еще продолжается. В то же время σ-рецепторы больше не относят к опиоидным. Предполагали, что они представляют собой место связывания фенциклидина (PCP) в составе NMDA рецептора (см. выше). Однако сегодня их считают «уникальными неопиоидными и нePCP рецепторами». Все опиоидные рецепторы относятся к метаботропным, связанным с G-протеином, и опосредуют тормозное влияние эндорфинов на клетки-мишени. Обусловлено это активацией различных K^+ каналов, а также деактивацией потенциалзависимых Ca^{2+} каналов. Разные эндогенные опиоиды имеют разное сродство к различным опиоидным рецепторам, но ни один из них не связан исключительно с каким-то одним из их подтипов.

В функциональном отношении в качестве основных рассматриваются μ, κ и δ рецепторы. Они широко распределены по всем отделам ЦНС. В спинном мозге преобладают μ и δ рецепторы. Они найдены в поверхностных слоях задних рогов, в местах окончания С-волокон. Бо**л**ьшая их часть — пресинаптические рецепторы, активация которых приводит к снижению выделения медиатора из этих окончаний. В результате активации постсинаптически расположенных опиатных рецепторов, находящихся на дендритах проекционных и интернейронов, развивается гиперполяризация и происходит растормаживание тормозных интернейронов. Таков механизм спинальной аналгезии, возникающей в ответ на введение морфина и других опиатов.

Высокая плотность опиатных рецепторов отмечается в стволовых структурах, связанных с болевым восприятием: в серотониновых ядрах шва, в норадренергическом голубом пятне и в центральном сером веществе (ЦСВ). При активации в этих зонах μ-, δ- и к-рецепторов модулируются влияния, нисходящие от этих образований к спинному мозгу. Наличие большого количества этих рецепторов в других стволовых структурах свя-

зывают и с иными центральными эффектами опиатов. Так, считают, что они, активируя соответствующие рецепторы нейронов ядра одиночного тракта, снижают их чувствительность к CO_2, приводя в конце концов к подавлению активности дыхательного центра, что и является причиной смерти при передозировке опиатов. Активация опиатных рецепторов в хемотриггерной зоне *area postrema* является причиной тошноты и рвоты, а подавление активности нейронов кашлевого центра объясняет противокашлевой эффект опиатов. Воздействуя на ядро глазодвигательного нерва, опиаты суживают зрачок. Под влиянием этих соединений усиливается выделение ДА нейронами вентральной тегментальной области (VTA) среднего мозга вследствие их растормаживания[1]. Этот эффект связывают с развитием эйфории и формированием зависимости. Высокая плотность опиоидных рецепторов отмечается и в структурах надстволового уровня, особенно в медиальном таламусе, стриатуме и прилежащем ядре (*n. accumbens*), присутствуют они и в коре больших полушарий. Им отводят роль в развитии аналгезии, формировании зависимости и нарушении сенсомоторной интеграции под влиянием опиатов.

Эндорфины, их предшественники (пропептиды) и рецепторы широко распространены в мозге и на периферии, а анализ эффектов вводимых извне опиатов дает, как и в других случаях, представление о **роли опиатергической системы в организме**. Ее функциональный спектр весьма широк. Во-первых, это участие в восприятии боли. Поскольку боль рассматривается сегодня как сложный феномен, с одной стороны, представляющий сигнал о реальном или потенциальном повреждении тканей организма, а с другой, эмоционально окрашенное, обычно неприятное переживание, очевидно, что и мозговые структуры, связанные с организацией болевых реакций, представляют сложную иерархически организованную систему. Соответственно, участие эндорфинов в модуляции болевого восприятия возможно на спинальном и супраспинальном уровнях (см. выше). Во-вторых, контроль эмоциональной сферы и настроения осуществляется, вероятно, с вовлечением системы эндогенных опиатов. В пользу этого свидетельствуют как изменения настроения у людей при введении опиатов (эйфория или дисфория) и результаты исследований на животных с использованием методики самовведения, так и наличие опиатных рецепторов в соответствующих мозговых структурах: медиальном таламусе, прилежащем ядре и амигдале. В связи с высоким аддиктивным потенциалом опиатов большое внимание уделяется изучению роли эндогенных

[1] Показано, что в этой области μ-рецепторы расположены пресинаптически на терминалях тормозных ГАМКергических интернейронов. Активация этих рецепторов приводит к снижению выделения ГАМК и, таким образом, к растормаживанию ДАергических нейронов.

опиоидов в функционировании «системы награды» мозга и в организации реакций подкрепления, не только положительного, но и отрицательного. Так, показано, что агонисты μ и δ рецепторов, вызывающие эйфорию, повышают выделение ДА в *n. accumbens* через растормаживание ДА-ергических нейронов в VTA, а активация к-рецепторов, напротив, приводит к аверсиям (дисфории у человека) и избеганию. Наконец, выделение β-эндорфина из аденогипофиза является одним из компонентов реакции стресса. Этот пептид образуется вместе с АКТГ(адренокортикотропным гормоном) из одного предшественника (проопиомеланокортина) в ответ на КРФ (кортикотропин-рилизинг фактор), выделяемый нейронами гипоталамуса в воротную систему гипофиза. Попадая в кровь β-эндорфин разносится по всему организму и может оказывать регулирующее влияние на деятельность других эндокринных желез и различных физиологических систем (пищеварительной, дыхательной, сердечно-сосудистой и других).

ЭНДОКАННАБИНОИДНАЯ СИСТЕМА

Cannabis sativa, или Конопля посевная, — единственный, как считают, сохранившийся вид травянистых растений из рода Конопля, описанный впервые в I в. древнеримским врачом и натуралистом Диоскоридом и получивший свое название от К. Линнея в 1753 г. Это еще одно растение, используемое человечеством с незапамятных времен. Предполагают, что происходит оно из регионов Азии и культивируется людьми так давно, что диких его видов не осталось. Археологи подтверждают, что уже 8 тысяч лет назад из него получали волокна. Волокна конопли (пенька) очень прочные и не разрушаются в соленой воде, поэтому их использовали для производства веревок, морских канатов и тросов, одежды и даже своеобразных доспехов. Технологические и другие преимущества получения и использования пеньки объясняют ее современное промышленное производство во многих странах мира. Документально подтверждается и использование конопли с религиозными и медицинскими целями ацтеками, в Древнем Китае и Индии. Об этом свидетельствуют упоминания о ней в китайских медицинских текстах, написанных более 4 тысяч лет назад. С тех пор на протяжении веков с помощью конопли снимали боль, лечили мигрень и эпилепсию, ее применяли для побуждения аппетита и подавления рвоты, а также для достижения мышечной и общей релаксации. Использование конопли при проведении религиозных обрядов и церемоний указывает на то, что со столь же незапамятных времен известны и ее психотропные эффекты (своеобразные изменения восприятия, в том числе пространства и времени, мышления и аффективной сферы). Считают, что из Древнего Китая и Индии употребление конопли в виде гашиша (см. ни-

же) распространилось на арабский восток, а уже оттуда на страны Европы. Но произошло это только в первой половине XIX в., когда во Францию из Египта вернулись наполеоновские солдаты, принеся с собой гашиш и способ его употребления. В те же годы из путешествия по арабским странам в Париж вернулся Жак Жозеф Моро де Тур — французский врач-психиатр, которого сегодня считают одним из основоположников клинической психофармакологии. Утверждая, что для понимания страданий душевнобольных необходимо самому пережить безумие, Ж. Моро стал использовать гашиш для погружения в состояние «искусственного умопомешательства» сначала самого себя, а затем и добровольцев, ставших членами «Клуба Ассасинов» («Клуба гашишистов»). Среди них были художники, поэты и писатели, в том числе Шарль Бодлер, одним из первых описавший действие гашиша, и Александр Дюма-отец, использовавший собственные впечатления и переживания при создании романа «Граф Монте-Кристо». В США конопля долгое время была одной из основных сельскохозяйственных культур. Ее выращивал на своих угодьях Джордж Вашингтон. С начала 1900 гг. рекреационное ее использование в виде курения марихуаны (см. ниже) стало известно и в этой стране. Считают, что оно пришло из Мексики сначала в портовые города, а затем быстро распространилось по всей стране. До 1937 г. препараты из конопли широко и свободно применялись в качестве лекарственных средств, но затем стали последовательно предприниматься шаги по ограничению их использования. Однако попытки легализации марихуаны никогда не прекращались и в настоящее время привели к пересмотру ее статуса в отдельных штатах. В России соединения конопли внесены в список наркотических средств, и за их хранение и распространение предусмотрена уголовная ответственность.

Анализ химического состава конопли впервые был произведен в 1821 г. Сегодня известно, что это растение содержит более 400 соединений, 66 из которых уникальны. Они объединяются под общим названием **каннабиноиды**. Источниками их служат в основном марихуана и гашиш — два вида продуктов, изготовляемых из конопли. Марихуана (полагают, что название это происходит от мексиканского наименования «опьяняющее растение») представляет собой смесь сухих измельченных листьев, мелких веточек, почек и цветущих соцветий растения. Гашиш (от персидского «сухая трава») получают из частичек смолистого выделения, которым растение защищается от солнца, жары и высыхания. Выраженность эффектов («сила») продуктов конопли может существенно варьировать, поскольку зависит от содержания в них основного действующего начала — **дельта-9-тетрагидроканнабинола** (ТГК). Это соединение было выделено из растительного сырья в 1942 г., гораздо позже, чем первые фитоканнабиноиды — каннабидиол и каннабиол. Химическое строение ТГК стало известно только в 1964 г. Его описали израильские ученые И. Гаони и Р. Мешулам. Го-

дом позже они же впервые синтезировали это соединение, что подхлестнуло изучение фармакологических эффектов фитоканнабиноидов, начавшееся еще двумя десятилетиями ранее. При этом внимание исследователей сосредоточилось на психотропных эффектах конопли, так как к этому времени ее рекреационное использование буквально захлестнуло западные страны. В результате экспериментов, проведенных не только на животных, но и на людях, стало ясно, что за такие эффекты каннабиноидов, как улучшение настроения или развитие дисфории, релаксации и дремоты, а также тревоги, страха, изменение слухового и зрительного восприятия, нарушение чувства времени и памяти, несет ответственность именно ТГК. Большинство же других каннабиноидов не имеют психотропных свойств, хотя некоторые из них, вероятно, все же обладают биологической активностью и могут влиять на проявление эффектов ТГК.

Каннабиноиды в составе марихуаны[1] и гашиша вводятся самыми разнообразными способами, но наиболее распространенным является курение. При таком пути введения их абсорбция с огромной поверхности легких происходит очень быстро, и уже через несколько минут начинает проявляться их действие. Через 30–60 минут концентрация основного активного соединения ТГК в крови достигает пика, а действие продолжается в течение 2–4 часов. Поскольку каннабиноиды хорошо растворимы в жирах, они легко проходят через все биологические барьеры (в том числе плацентарный), быстро распределяются по всему организму и накапливаются в мозге, печени, почках, легких и жировой ткани. При этом их концентрация в крови может упасть до нуля. После биотрансформации в печени и других органах они выводятся в составе кала и мочи. Хотя около половины ТГК покидает организм в течение нескольких дней, некоторые его метаболиты обнаруживаются в моче даже через 30 дней после однократного употребления.

Эффекты каннабиноидов очень зависят от дозы и могут сильно различаться у разных людей, находящихся в разном физическом и психологическом состояниях, имеющих или не имеющих опыт предыдущего употребления продуктов конопли, а также от ожидания ими соответствующих эффектов. Наиболее типичными проявлениями действия каннабиноидов являются покраснение конъюнктивы глаз из-за расширения ее кровеносных сосудов, учащение сердцебиений и подъем артериального давления, снижение двигательной активности, но при этом на многих «нападает» болтливость и смех, а у некоторых развивается дремотное состояние. Могут возникать головные боли, головокружения, тошнота или чувство голо-

[1] Марихуана является наиболее распространенным из запрещенных химических средств, а в ряду соединений, наиболее часто используемых людьми с немедицинскими целями, идет сразу за алкоголем и никотином.

да, сухость во рту и др. Это так называемые физиологические эффекты. Психотропное действие каннабиноидов проявляется изменением поведения, сенсорного и болевого восприятия, когнитивных функций и эмоций. В состоянии каннабиноидного опьянения нарушаются координация движений и моторные навыки, способность к слежению за движущимися объектами и концентрация внимания, существенно замедляется время реакции. Все это делает очень опасным, например, управление автомобилем после употребления марихуаны или гашиша. В состоянии интоксикации ухудшается краткосрочная память, и ее дефицит становится все более явным по мере усложнения задач. Типично также изменение восприятия хода времени, при этом согласно описаниям, человеку кажется, что за несколько минут проходят часы. Одновременно может возникать ощущение быстрого течения и смены мыслей. Мышление становится алогичным, а речь фрагментированной. Хотя обычно в результате приема каннабиса развивается релаксация и состояние умиротворения, некоторые люди сначала испытывают возбуждение и беспокойство. Могут возникать галлюцинации. Примерно у трети курильщиков марихуаны отмечаются именно негативные эмоциональные реакции: возникают тревога, подозрительность, страх и даже паника. Эти, как и другие неприятные, ощущения больше выражены у «новичков».

Каннабиноиды часто относят к так называемым «легким» наркотикам, поскольку утверждается, что их употребление не наносит серьезного вреда здоровью и не приводит к формированию зависимости. Оценить **последствия** повторного или **длительного употребления** каннабиноидов затруднительно, поскольку, по понятным причинам, практически отсутствуют соответствующие контролируемые исследования на людях. Тем не менее, в отношении соматической патологии наиболее убедительными являются данные о частом развитии деструктивных изменений в бронхах и легких у людей, регулярно употребляющих марихуану. Связывают это с тем, что при курении конопли выделяется больше смолы, и она содержит больше канцерогенов (например, бензпирена) по сравнению с табачным дымом. Кроме того, обычно курят и то и другое, отчего неблагоприятное влияние на дыхательную систему только усиливается. Помимо этого негативные последствия употребления каннабиноидов отмечаются в отношении репродуктивной и иммунной систем.

Важным является вопрос о развитии зависимости от каннабиноидов. Сегодня не вызывает сомнений, что они вызывают формирование как психологической, так и физической зависимости. Результаты экспериментов, проводимых на животных с использованием различных методик (самовведения, обусловливания места), химических соединений, являющихся агонистами или антагонистами CB_1 рецепторов (см. ниже), а также на генетически модифицированных мышах показывают, что аддиктивный

потенциал каннабиноидов обусловлен их способностью выступать в роли «награды», то есть положительного подкрепления. Это справедливо и для людей, что подтверждают исследования с применением плацебо: постоянные потребители марихуаны отдают предпочтение сигаретам и капсулам, содержащим ТГК или содержащим его в большей дозе. Нейрофизиологический механизм подкрепляющего действия каннабиноидов связывают с активацией мезолимбической системы мозга. Установлено, что введение ТГК животным приводит к повышению активности дофаминергических нейронов VTA среднего мозга и увеличению выделения ДА из их терминалей в *n. accumbens*. Кроме того, выявлена тесная связь между действием каннабиноидов и опиатергической системой мозга. Так, эффекты ТГК снижены или не развиваются совсем на фоне блокатора опиоидных рецепторов налтрексона, а также у мышей, лишенных μ-рецепторов (см. выше).

И у людей, и у животных при регулярном употреблении продуктов конопли, как и при употреблении других наркотиков, формируется толерантность в отношении их физиологических и поведенческих эффектов. Исследования, показывают, что в ее основе лежит уменьшение плотности и десенситизация CB_1 рецепторов (см. ниже) в мозге. Наконец, так же, как и при резкой отмене других наркотиков, при прекращении употребления каннабиноидов проявляется синдром лишения (абстинентный синдром). У людей, регулярно на протяжении длительного времени употреблявших продукты конопли, он проявляется нарушениями сна, раздражительностью и тревожностью, сниженным настроением, повышенной агрессивностью, тошнотой и потерей аппетита и протекает на фоне выраженной тяги к каннабиноидам. Все эти симптомы очень схожи с никотиновой абстиненцией. Они максимально выражены в первые две недели, но могут сохраняться и в течение месяца. Долгое время ставилось под сомнение наличие каннабиноидного абстинентного синдрома. Точку в споре, вероятно, ставят результаты экспериментальных исследований, в которых у животных после обрыва длительно введения ТГК и последующего введения его синтетического антагониста выявлены отчетливые поведенческие, нейрофизиологические и нейрохимические изменения, свидетельствующие о развитии у них выраженного синдрома отмены. У людей же абстинентный синдром протекает относительно мягко, поскольку каннабиноиды, накапливаясь в тканях, долго сохраняются в организме и выводятся постепенно в течение достаточно длительного времени. Тем не менее, для многих оказывается очень трудно пройти через абстиненцию, и решившие избавиться от зависимости вынуждены прибегать к помощи специалистов-наркологов.

Достаточно долго нейрохимические механизмы действия каннабиноидов оставались неизвестными. Лишь в 1988 г. совместными усилиями американских (группа Э. Хоулетт) и израильских (У. Дивейн) ученых были обнаружены специфические места связывания ТГК и синтетического кан-

набиноида в мозге, получившие обозначение CB_1. Спустя два года был выявлен еще один тип рецепторов — CB_2. Обе разновидности **каннабиноидных рецепторов** оказались метаботропными, связанными с G-протеинами (рис. 4.10). Они широко распределены по всему организму. Тип CB_1 представлен в основном на пресинаптических терминалях нервных волокон в мозге и на периферии. Их активация приводит к снижению выделения медиатора (глутамата, ГАМК, АХ и др.), поскольку запускает каскады биохимических реакций в нейроне, приводящих к активации K^+ каналов и инактивации Ca^{2+} каналов. Наибольшая концентрация CB_1 отмечается в базальных ганглиях и мозжечке — структурах мозга, связанных с инициацией и координацией движений. В большом количестве они представлены в коре полушарий и, особенно, в гиппокампе. Меньше всего этих рецепторов обнаруживается в нижних отделах ствола (мост и продолговатый мозг), чем объясняют отсутствие у каннабиноидов опасных эффектов в отношении дыхательной и сердечнососудистой функции. Тип CB_2 также обнаружен в мозге, но в небольших количествах, а преобладает он в органах иммунной системы, где, как полагают, эти рецепторы опосредуют влияния на выделение цитокинов и миграцию иммунных клеток.

Выявление этих рецепторов (как и в случае с опиатами), а через несколько лет еще и гена, кодирующего CB_1 рецепторный белок (расположен на 6 хромосоме у человека), стимулировало исследования по поиску их эндогенных лигандов. И уже в 1992 г. группа ученых под руководством Уильяма Дивейна представила первого кандидата на эту роль. Из мозга свиньи было выделено липофильное соединение, которое связывалось с CB_1 рецепторами в мозге и вело себя подобно каннабиноидам. Его идентифицировали как **арахидонил этаноламид** и назвали **анандомид** (от слова «ананда», что на санскрите означает «блаженство»). Вслед за этим стали появляться сообщения о других производных жирных кислот, образующихся в организме млекопитающих и обладающих эффектами каннабиноидов. Пока, однако, наиболее изученным из них является только **2-арахидонил глицерол**. Эти соединения, объединяемые названием **эндоканнабиноиды,** образуются из арахидоновой кислоты, входящей в состав фосфолипидов клеточных мембран. В отличие от других нейромедиаторов они не синтезируются впрок и не запасаются в синаптических пузырьках, а появляются, что называется, «по требованию» при деполяризации постсинаптической мембраны. Считают, что причиной их образования и выделения является повышение уровня внутриклеточного Ca^{2+}, изменяющее активность внутриклеточных ферментов (рис. 4.10). Выделившись в синаптическую щель, эндоканнабиноиды путем диффузии распространяются на небольшие расстояния, достигают мембран рядом расположенных нейронов, в том числе пресинаптического окончания, и связываются с CB_1 рецепторами на них. В результате их активации происходит подавление

выделения классических (антероградных) медиаторов. Будучи липофильными соединениями эндоканнабиноиды легко проникают внутрь клеток, где быстро подвергаются расщеплению специфическими ферментами. Анандомид и 2-арахидонил глицерол рассматриваются сегодня как новый вид сигнальных молекул, и в соответствии с направленностью их действия получили название **ретромессенджеры**.

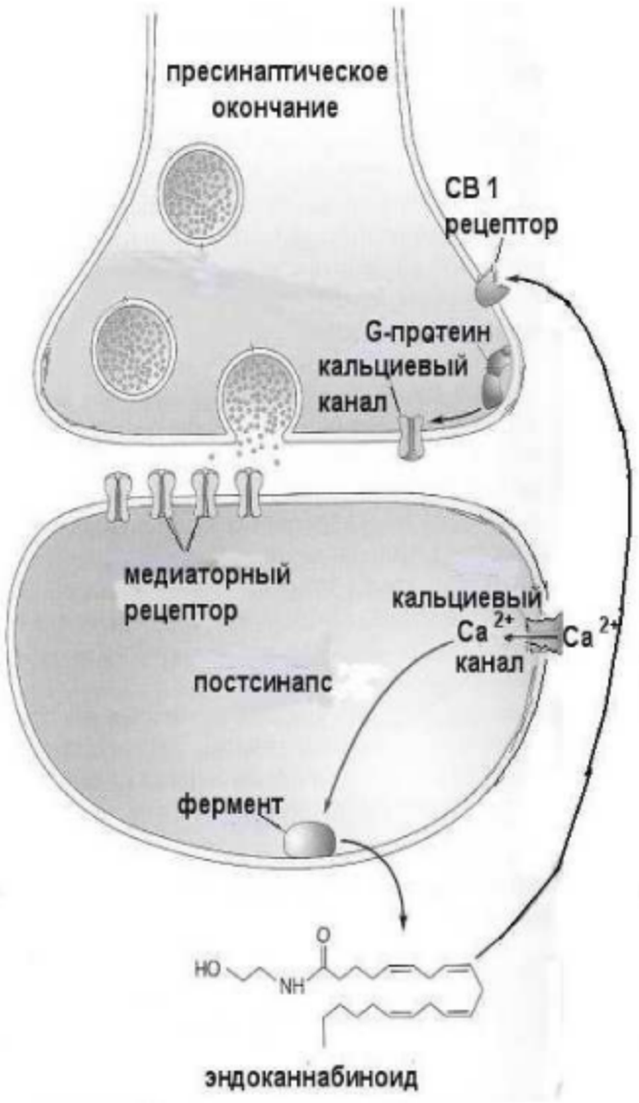


Рис. 4.10. Механизм образования и действия эндоканнабиноидов в качестве ретромессенджеров

Таким образом, обнаружение каннабиноидных рецепторов, их эндогенных лигандов, а также, за последние годы, специфических транспортеров и катаболитических ферментов позволяет говорить о существовании в мозге эндоканнабиноидной системы. **Функциональная роль** этой системы остается пока невыясненной, но исторически накопленные сведения об эффектах конопли и проводимые сегодня интенсивные экспериментальные исследования указывают в первую очередь на ее вовлеченность в «систему

награды» мозга, мотивационное поведение, обучение, формирование памяти и различного рода зависимостей, пищевое поведение (усиление аппетита) и болевое восприятие. Кроме того, данная система рассматривается как аутопротективная. Такое мнение сформировалось на основании большого количества данных, свидетельствующих об изменении уровня эндоканнабиноидов (повышение/понижение) или количества их рецепторов (увеличение/уменьшение) при многих соматических заболеваниях (сердца, кишечника, онкологических процессах и др.) и различных видах нейропсихопатологии (рассеянный склероз, нейропатические боли, мозговые травмы и инсульты, шизофрения, паркинсонизм, хорея Хантингтона и др.). Предполагают, что изменение активности этой системы может в одних случаях противодействовать развитию патологического процесса, ослаблять его симптоматику и компенсировать последствия, а в других, напротив, служить причиной нарушения нормальных функций организма (например, приводя к ожирению). Несмотря на подтвержденную эффективность каннабиноидов в качестве аналгетиков при различных болевых синдромах, противорвотного и средства, повышающего аппетит при кахексии у онкологических больных и больных со СПИДом, а также при лечении глаукомы, применение этих соединений ограничено не только широким нелегальным их использованием, но и характерными побочными эффектами. С целью получения высоко эффективных терапевтических средств, лишенных нежелательного действия, в последнее время ведется интенсивный поиск и синтез новых химических соединений, избирательно (следовательно, более тонко) влияющих на различные звенья эндоканнабиноидной системы. Этой же цели служит и исследование самой системы, которое, фактически, еще только началось.

ВОПРОСЫ ДЛЯ САМОПРОВЕРКИ

1. Что понимается под термином нейромедиаторная система мозга?
2. Назовите основные возбуждающие и тормозные нейромедиаторные системы мозга.
3. Перечислите медиаторноспецифичные диффузные модулирующие системы мозга.
4. Дайте краткую структурно-функциональную характеристику холинергической системы.
5. Какие нейромедиаторы относятся к группе моноаминов и к группе катехоламинов?
6. Дайте краткую структурно-функциональную характеристику норадренергической системы.

7. Назовите основные структурные части дофаминергической системы.
8. Какова функциональная роль дофаминергической системы мозга? С какими видами психопатологии связывают эту систему?
9. Дайте краткую структурно-функциональную характеристику серотонинергической системы
10. Что такое опиаты и опиоиды?
11. Что такое ретромессенджеры?
12. Какую из нейромедиаторных систем мозга связывают с формированием различных видов зависимого поведения?

При подготовке темы использованы следующие источники:

1. Нейрохимия: Учебник для биологических и медицинских вузов / Ред. А. П. Ашмарин и П. В. Стукалов. — М.: Изд-во Института биомедицинской химии РАМН. 1996. — 470 с.
2. Bear M., Connors B. W., Paradiso M. A. Neuroscience: exploring the brain — 3rd ed. Lippincott Williams & Wilkins, 2007. — 857 p.
3. Carlson N. R. Foundations of physiological psychology — 5th ed. 2002, Pearson Education, Inc. — 682 p.
4. Corbett A. D., Henderson G., McKnight A. T., Paterson S. J. 75 years of opioid research: the exciting but vain quest for the Holy Grail // British Journal of Pharmacology. 2006. 147. S. 153–162.
5. Johanson Ch.-E. Biochemical mechanisms and pharmacological principles of drug action // Psychopharmncology: Basic Mechanisms and Applied Interventions / Ed. By J. Grabowski and G. R. VandenBos. — Washington, DC, US: American Psychological Association, 1992.
6. Maisto S. A., Galizio M., Connors G. J. Drug Use and Abuse. Thomson Wadsworth. 2008. — 484 p.
7. Meyer J. S., Quenzer L. F. Psychopharmacology: drugs, the brain, and behavior / J. S. Meyer, L. F. Quenzer. Sinauer Associates, Inc. 2005. — 555 p.
8. Neurotransmitters, drugs and brain function / Ed. by R. A. Webster. 2003, John Wiley& sons, LTD. — 534p.
9. Nieuwenhuys R. Chemoarchitecture of the Brain. Springer-Verlag, 1985. — 234 p.
10. Pertwee R. G. Cannabinoid pharmacology: the first 66 years // British Journal of Pharmacology. 2006. 147. S 163–171
11. Watkins J. C., Jane D. E. / The glutamate story // British Journal of Pharmacology. 2006. 147. S 100–108.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Краткая история развития психофармакологии

Множество химических веществ окружает человека в его повседневной жизни. Одни из них служат пищей, другие он использует в качестве лекарств, третьи избегает как яды, но еще многочисленнее те соединения, которые обычно не принимаются во внимание вовсе (а между тем все больше из них обнаруживают свою активность, заставляя пересматривать отношение к ним). Такое разделение складывалось на протяжении всей истории человечества, веками накапливался опыт использования различных веществ с разными целями, в ходе которого происходила переоценка их свойств и перемещение из одной группы в другую. Технический прогресс, развитие науки и медицины во многом изменили ситуацию. Сегодня мы не только знаем, как зыбка порой бывает грань между пищей, лекарством и ядом, но и почему. Фармакология — наука о лекарствах, изучает и количественно характеризует эффекты и механизмы действия различных химических веществ. Особый интерес и одновременно особую сложность представляют влияния таких веществ на психику, а их исследованием занимается относительно молодая наука — психофармакология, возникшая в начале 1950-х гг., благодаря, как часто можно услышать, случайным находкам — выявлению антипсихотического действия у хлорпромазина (аминазина) и антидепрессивного у имипрамина и ипрониазида. Внедрение в клиническую практику этих препаратов, в первую очередь аминазина, расценивается как одно из крупнейших достижений науки и медицины XX в. Оно произвело подлинную революцию в психиатрии. Как пишет Жан Гаррабе: «1952 г. — это год открытия нейролептиков, знаменательный для психиатрии так же, как 1492 г. — год открытия Америки»![1] Но так ли случайны были находки, изменившие психиатрию и приведшие к рождению новой отрасли науки? Отнюдь. Почва, как говорится, была подготовлена наступлением науки «по всем фронтам»: развитием химии и химического синтеза, физиологии, биохимии, фармакологии, психиатрии и медицины в целом.

[1] Гаррабе Ж. История шизофрении. — М.; СПб, 2000. С. 173.

С психотропным действием вводимых извне химических соединений человечество знакомо издревле, каждый из нас сталкивается и даже испытывает его на себе чуть ли не ежедневно, не отдавая себе отчета в этом. Например, ради пробуждающего и тонизирующего эффектов кофеина мы пьем кофе или крепкий чай, снимаем напряжение алкоголем, курим, принимаем обезболивающие, снотворные, пытаемся унять тревогу каплями валерианы или пустырника и пр. При этом часто успокаиваем себя мыслью, что «это же травы», и очень редко вспоминаем, что, например, резерпин, опиум, кокаин и марихуана, о которых рассказывалось выше, — это тоже «травы».

Веками психотропные свойства различных соединений растительного, животного или минерального происхождения использовались в разных культурах при проведении религиозных церемоний, шаманами и знахарями. Начало же научных исследований влияния химических веществ на поведение и, главное, попытки использовать их с лечебными целями следует, вероятно, вести с изысканий Ж. Ж. Моро де Тура и З. Фрейда. Заинтересовавшись эффектами гашиша, Ж. Моро де Тур не только изучал их на себе и своих друзьях, о чем уже упоминалось выше, но и пытался использовать его для лечения психозов, обосновав так называемый «заместительный метод». Внимание З. Фрейда привлек кокаина и возможность его применения для лечения депрессии, алкогольной зависимости и морфинизма (см. выше). Однако ни тому, ни другому не удалось достичь желаемой цели. Вместе с тем распространившаяся в медицине на рубеже 19–20 столетий пастеровская парадигма стала требовать от психиатрии совершенствования классификации психических заболеваний и выявления их причин. Для решения этих задач одни психиатрические школы шли путем психологического анализа, другие искали специфические анатомические/субстратные изменения в мозге, которые можно было бы связать с психозами. Напомним, что именно в этот период был совершен настоящий прорыв в понимании морфо-функциональной организации мозга и заложена база для дальнейших исследований в этой области на многие десятилетия. Поисками анатомической патологии при психических расстройствах занимались Т. Мейнерт, К. Вернике, а позднее выдающиеся сотрудники и ученики великого психиатра Э. Крепелина Ф. Ниссль, А. Альцгеймер и К. Бродман, каждый из которых внес свой, неоценимый вклад в науку о мозге. Сам Э. Крепелин не исключал химической причины деменции прекокс, высказывая предположение, что она может быть результатом аутоинтоксикации продуктами половой системы. Он и другие выдающиеся психиатры и физиологи (например, В. М. Бехтерев, И. П. Павлов) стали систематически изучать влияние на поведение человека и животных различных химических соединений (алкоголя, морфина, бромидов, кофеина и др.), в первую

очередь, с целью оценить их терапевтический потенциал при лечении психических расстройств.

Научный интерес к веществам, влияющим на поведение, их связи с мозговыми функциями, а также к вероятной биохимической основе шизофрении[1], периодически подхлестывался новыми фактами. Так, в конце XIX в. группой антропологов, работавших в Мексике и на юго-западе США, были описаны эффекты кактуса пейот (или пейотль), который традиционно использовался местным населением при проведении религиозных церемоний. После употребления пейота развиваются слуховые и зрительные галлюцинации и состояние, напоминающее острый психоз при шизофрении. В 1897 г. из этого кактуса было выделено главное действующее начало — мескалин. Его эффекты оказались очень схожими с эффектами других, открытых позже, психоделических соединений: ЛСД и псилоцибина. Сегодня это объясняется тем, что данный алкалоид образуется из тирозина или фенилаланина и является, таким образом, «близким родственником» дофамина. Кроме того, он имеет структурное сходство и с серотонином. Попадая в организм животных или человека, он имитирует действие этих нейромедиаторов на их рецепторы, в частности, галлюциногенный эффект связывают с активацией серотониновых рецепторов типа 5-HT2A. Но эти механизмы психотомиметического действия стали известны гораздо позже. Зато самих веществ, влияющих на психику человека, к началу XX в. было известно уже много. Так, помимо уже упомянутых, в середине XIX в. появились первые средства для ингаляционного наркоза (этиловый эфир, хлороформ и закись азота), которые не только устраняли болевые ощущения, но и вызывали психотропные эффекты, в соответствие с которыми закись азота, например, получила название «веселящий газ». В 1903 г. появился барбитал (веронал), а за ним и другие препараты из группы барбитуратов, и их стали использовать в качестве снотворных и успокаивающих средств, а также при проведении психотерапии для выявления у больных психических травм, вытесненных в подсознание. Перечень веществ, обладающих психотропным действием, оказался достаточным для того, чтобы в 1924 г. немецкий фармаколог Луис Левин создал их первую классификацию. Назвав их «ядами рассудка», он выделили следующие группы:

1. эйфорические, или утоляющие эмоциональную боль
2. галлюциногенные
3. опьяняющие

---

[1] В 1911 г. швейцарский психиатр Э. Блейлер ввел это название для обозначения психической патологии, до того именовавшейся dementia praecox (раннее слабоумие).

4. гипнотики, или снотворные средства

5. возбуждающие средства[1]

Еще одна важнейшая находка была сделана в 1943 г.: А. Хофман описал собственные субъективные переживания под воздействием синтезированного им ранее ЛСД. Эффекты этого соединения и структурное сходство, обнаруженное между ним и выделенным ранее из организма серотонином, подкрепило представления о биохимической природе шизофрении и способствовало изучению этого биогенного амина и установлению его нейромедиаторной роли.

Параллельно фармакологи и физиологи исследовали механизмы вегетативной регуляции и ее изменения с помощью различных веществ. Была доказана химическая природа передачи нервных влияний на органы-мишени (О. Леви, 1921 г., см. выше), выделены и идентифицированы первые нейромедиаторы ацетилхолин и норадреналин, а в начале 1950-х в мозге обнаружили ГАМК и серотонин.

Наконец, еще одна составляющая, на фоне и в значительной степени благодаря которой и формировались те вехи, которые привели к рождению психофармакологии. Это развитие химии и успехи химического синтеза. К середине XX в. было выделено и идентифицировано множество природных соединений, обладающих биологической активностью, созданы их аналоги, агонисты и антагонисты. Накопленный обширный материал о связи между химическим строением и фармакологическими свойствами различных веществ открыл возможность направленного синтеза новых соединений, воздействующих на различные физиологические системы и их звенья. Были созданы многие химические соединения, составившие основу разных групп лекарственных препаратов.

В их числе были и первые антигистаминные соединения, поиск которых начался в связи с открытием Г. Дэйлом (1910 г.) роли гистамина в развитии аллергических реакций. Такие высокоактивные соединения были найдены в 1940-х гг. в ряду производных фенотиазина. Сам фенотиазин, синтезированный в 1883 г., с середины 1930-х стал использоваться в качестве противоглистного, антисептического средства и инсектицида. Он также послужил основой для синтеза множества соединений, в числе которых были обнаружены вещества, влияющие на ЦНС. Среди них оказались соединения с сильным н-холинолитическим действием, получившие применение при лечении паркинсонизма и других экстрапирамидных двигательных расстройств (диэтазин и этопропазин), а также вещества с выраженными атигистаминными свойствами (прометазин, или пипольфен). Прометазин, как и другие атигистаминные препараты первого поколения, обладал значительным седативным эффектом, а, кроме того, противорвот-

[1] Гаррабе Ж. История шизофрении. — М.; СПб, 2000. С. 177.

ным, болеутоляющим, гипотермическим и адренолитическим действием. Однако этот препарат не привлек к себе внимание психиатров, хотя, по свидетельству Ж. Гаррабе, применялся в клинике. Совсем другой оказалась судьба еще одного производного фенотиазина — хлорпромазина. Вполне возможно, это случилось благодаря тому, что он попал в руки Анри Лабори — французского военного хирурга (а позднее психолога, писателя и философа), которого называют непризнанным гением медицины. А. Лабори разработал и ввел в клиническую практику метод искусственной гибернации[1] для потенцирования барбитурового наркоза при проведении хирургических операций. Для этого он сначала применял прометазин, а затем опробовал синтезированное в 1950 г. французским химиком П. Шарпантье соединение, позднее получившее название хлорпромазин (торговое название ларгактил). Этот препарат не только вызывал гипотермию и потенцировал наркоз, но главное, что отметили врачи при подготовке больных к операции, препарат уменьшал у них тревогу и напряжение, заметно снижал интерес и делал их равнодушными к окружающему, не вызывая при этом нарушения сознания. Затем начались лабораторные фармакологические исследования. У нового соединения оказался удивительно многогранный спектр действия: он обладал ганглиолитическим, адренолитическим, противосудорожным, противорвотным, миорелаксирующим эффектами, потенцировал анальгетики и средства для наркоза.

В том же 1952 г. французские психиатры Жан Делей и Пьер Деникер впервые применили хлорпромазин в клинике и отметили положительный терапевтический эффект при шизофрении: препарат устранял у больных возбуждение и спутанность сознания, существенно уменьшал агрессивность и галлюцинации. Ж. Делей стал активно пропагандировать хлорпромазин и разработал принципы его клинического применения. В том же году была опубликована серия статей, посвященных новому медикаменту. Психиатры сначала, как водится, встретили это новшество с недоверием, и некоторое время воздерживались от его использования. Однако затем началось стремительное распространение хлорпромазина по всему миру, а «нигилизм психиатров, сменился бурным оптимизмом» (Jarvic M. E., 1970)[2]. Уже в 1950-х хлорпромазин был синтезирован в СССР М. Н. Щукиной и получил название «аминазин». Признание хлорпромазина послужило толчком для интенсивного поиска новых психотропных препаратов.

---

[1] Искусственная гибернация (нейроплегия) — вызванное с помощью лекарственных средств состояние замедленной жизнедеятельности организма, напоминающее зимнюю спячку животных, в таком состоянии организм более устойчив к гипоксии, травмам и различным воздействиям.

[2] Jarvic M. E. Drugs used in the treatment of psychiatric disorders // The pharmacological basis of therapeutics. Ed: L. S. Goodman, A. Gilman. 1970. NY, Macmillan. P. 151–203.

Были созданы многочисленные производные фенотиазина, а позднее соединения и других химических групп, в том числе первый из бутирофенонов галоперидол (1958 г.). Сначала по предложению Ж. Делея и П. Деникера эти лекарственные средства были названы «нейролитиками», но когда уже через несколько лет выяснилось, что они не только обладают антипсихотическим действием, но и вызывают в качестве осложнений экстрапирамидные расстройства, авторы изменили термин на «нейролептики». Достаточно долго считалось, что эти эффекты данной группы препаратов неразрывно связаны и представляют две стороны одной медали. Поэтому те немногие из соединений, которые не вызывали экстрапирамидных симптомов, стали называть атипичными. Большинство нейролептиков, составлявших в течение последующих 40 лет основу лечения шизофрении и психозов различного генеза, созданы в период с 1952 по 1959 г. Позднее стали появляться новые соединения из различных химических групп, обладающие высокой антипсихотической активностью, но практически не вызывающие экстрапирамидных нарушений. Первым из них был клозапин. В результате сегодня класс психотропных средств, предназначенных для лечения психотических расстройств, именуется классом антипсихотических средств (антипсихотиков) и включает типичные (нейролептики) и атипичные антипсихотики (оланзапин, рисперидон, кветиапин и др.).

1952 г. считают годом рождения психофармакологии еще и потому, что открытие антипсихотического действия хлорпромазина сделало возможным появление антидепрессантов. Депрессия — состояние патологически сниженного настроения с выраженной психической и двигательной заторможенностью, сопровождает человечество с самых ранних этапов его становления. Со времен Гиппократа и до конца XIX в. оно именовалось меланхолией. На протяжении веков предпринимались и попытки лечения этого недуга. При этом, сменяя друг друга, в зависимости от взглядов на его природу и степени развития медицины, использовались самые различные способы: от разных физических воздействий для «изгнания бесов» и гидротерапии до применения мандрагоры, зверобоя, опия, бромидов, амфетамина и электросудорожной терапии.

В 1956–1957 гг. в арсенале медиков появились сразу два препарата, ставшие родоначальниками двух основных групп будущего класса антидепрессантов. Один из них, ипрониазид, в начале 1950-х испытывался в качестве противотуберкулезного средства. При этом его назначали тяжелым пациентам с плохим прогнозом, психологическое состояние которых соответствовало ситуации. К удивлению врачей, препарат существенно улучшал настроение больных и повышал их активность. Эти наблюдения привлекли внимание психиатров, и первые результаты клинического применения показали высокую эффективность ипрониазида при депрес-

сивных расстройствах. Практически в тот же период времени было обнаружено еще одно соединение, обладавшее антидепрессивными свойствами. Имипрамин — производное фенотиазина, из-за химического сходства с хлорпромазином изначально опробовался в качестве антипсихотика, но оказался малоэффективным. Зато он показал замечательные результаты у больных с депрессией, о чем свидетельствовали данные большого и тщательного исследования, проведенного в Швейцарии Р. Куном. Уже в 1958 г. швейцарские психиатры П. Кильхольц и Р. Баттагаи предложили выделить новые психотропные средства в отдельный класс антидепрессантов. Вскоре стало известно, что ипрониазид подавляет активность фермента, расщепляющего моноамины (серотонин, дофамин и норадреналин). Он и другие похожие химические соединения составили группу антидепрессантов ингибиторов МАО (ИМАО). Имипрамин же стал родоначальником другой группы, в названии которой отражена их химическая структура, — группы трициклических антидепрессантов, терапевтические эффекты которых связывают с блокадой обратного захвата моноаминов. Затем началась «эра антидепрессантов», было создано, и продолжают создаваться, множество соединений различной структуры и механизмов действия. Однако имипрамин и сегодня остается эталонным антидепрессантом.

Еще одной находкой того же времени был литий. Австралийский врач Дж. Кейд, экспериментируя с солями этого щелочного металла, которые с XIX в. использовались для лечения подагры, обнаружил у них успокаивающее действие, а затем и способность купировать маниакальное возбуждение у психически больных. В 1949 г. он опубликовал результаты своих клинических исследований. Позже оказалось, что препараты лития также смягчают или даже полностью предотвращают аффективные приступы при циклично протекающих аффективных расстройствах. Они стали первым надежным средством профилактики при маниакально-депрессивном психозе, большой депрессии и ряде других состояний. «Открытие профилактического свойства лития — одно из основных достижений психиатрии второй половины XX в.», писал Ю. Л. Нуллер[1]. Со временем способность стабилизировать настроение выявили у ряда других лекарственных препаратов (ламотриджин, карбамазепин, вальпроат натрия, блокаторы кальциевых каналов и др.). Сегодня они объединяются названием нормотимические средства, или нормотимики, и составляют самостоятельный класс современных психотропных средств.

Успехи первых лет развития психофармакологии показали принципиальную возможность коррекции психической патологии и действенной помощи психически больным. Они вдохновляли на создание и поиск все

[1] Нуллер Ю. Л., Михаленко И. Н. Аффективные психозы. — Л.: Медицина, 1988. С. 170.

новых психотропных соединений разной терапевтической направленности. В начале 1960-х началось клиническое использование бензодиазепинов, составляющих и сегодня основу класса анксиолитических средств (анксиолитиков, противотревожных средств), имеющих широчайшее применение среди населения развитых стран мира. Именно внедрение бензодиазепинов, между прочим, позволило отказаться от такого нейрохирургического способа коррекции психической патологии как лоботомия!

Наконец, оформился класс ноотропных средств (ноотропы), объединивший препараты с разными механизмами действия (пирацетам, фенибут, циннаризин и др.), но улучшающие, каждый по-своему, когнитивные функции и повышающие устойчивость мозга к неблагоприятным воздействиям, например, гипоксии.

Таким образом, за 60 лет своего развития психофармакология достигла выдающихся практических и теоретических успехов. Ее завоевания абсолютно преобразили психиатрические стационары, а также жизнь и судьбу многих людей, страдающих различными психическими расстройствами. Психофармакология стала полноправной частью современных наук о мозге, и, продолжая развиваться, направляет весь свой потенциал на расшифровку его секретов.

ПРИЛОЖЕНИЕ 1

СПОСОБЫ ВВЕДЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ И ИХ СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА

Прием внутрь (per os) описан в тексте.

Преимущества: удобен, безопасен, экономичен.

Недостатки: возможно раздражение желудка, тошнота; химические изменения веществ в желудке, влияние пищи и превращения в печени; различная степень всасывания; латентность (отсроченность) начала действия; необходимо сотрудничество пациента.

Через прямую кишку (ректально) — при таком способе введения лекарственное вещество в меньшей степени подвергается воздействию разрушающих или изменяющих его факторов. Всасывание происходит через геморроидальные вены, кровь по которым сразу попадает в нижнюю полую вену, минуя печень. Это способствует хорошей биодоступности вещества. Однако по сравнению с приемом внутрь поверхность всасывания и его возможная продолжительность существенно меньше, особенно у детей из-за рефлекса с легко раздражимой слизистая может происходить быстрое опорожнение кишки. Вещества могут раздражать слизистую и приводить к развитию воспалений.

Преимущества: позволяет вводить лекарства больным при рвоте; не проходит сначала через печень.

Недостатки: неудобен, может вызывать раздражения прямой кишки.

Ингаляция (курение) газов, парообразных веществ, особенно растворимых в липидах, или дыма быстро приводит к всасыванию веществ и развитию их эффекта. Этому способствует очень большая площадь поверхности альвеол и тонкий клеточный барьер между ними и кровью легочной капиллярной сети, окружающих их. Пресистемная элиминация при

этом незначительна. При этом способе введения кинетика вводимого вещества сильно зависит от величины его частичек. Частицы размером 60 мкм и больше оседают на поверхности глотки и заглатываются в желудок. Частицы меньших размеров проникают глубже в бронхи и бронхиолы, зависимо от их величины, в альвеолы попадают частицы не превышающие 1 мкм. На поверхности слизистой бронхов вещество вызывает в основном местное действие (расслабление спазмированных бронхов, разжижение мокроты и т. д.). Психоактивные вещества, часто вводимые таким образом: 1) бензин, керосин, толуол; 2) хорошо растворимые в воде и дающие мелкие капли или взвесь газа или твердых частиц. Например, в табачном дыме присутствуют мелкие капли никотина, или так курят чистый (освобожденный от солевой основы) кокаин (крэг). Однако таким путем можно ввести только малое количество вещества за раз.

Преимущества: быстрое начало действия; не проходит сначала через печень.

Недостатки: необходимо сотрудничество пациента; влияет на проводящего процедуру/ окружающих; вредит легким; не все препараты подходят для использования (могут «куриться»).

Со слизистых (носа, рта):

Интраназально (в полость носа) вводятся вещества в виде пудры. Они всасываются со слизистой носа и пазух. Так вводится кокаин, героин, нюхательный табак. Если вещество хорошо растворимо, оно быстро всасывается. Если нет или если вещество раздражающее, оно может нарушать кровоснабжение, и это опасно. Такие осложнения дает нюхание кокаина (разрушение носовой перегородки и повреждение слизистой носа).

Под язык (сублингвально). Так вводят нитроглицерин, и еще пример, жевательный табак. Быстрое всасывание с поверхности слизистой. Эффект быстрее, чем при приеме внутрь. Кроме того, так можно вводить вещества, раздражающие желудок и вызывающие рвоту. Любое вещество с подходящими свойствами может быть введено этим путем в виде пилюль. Однако он используется нечасто из-за неприятного вкуса большинства лекарственных веществ.

Преимущества: быстрое начало действия; удобно, экономично.

Недостатки: необходимо сотрудничество пациента.

Трансдермально (через кожу) можно вводить вещества, всасывающиеся с кожи. Таких немного, но они могут всасываться с большой поверхности. Всасывание быстрее идет с мест, которые хорошо кровоснабжаются. Для лучшего всасывания вещества смешивают с маслами. Пример, никотиновые пластыри, пластыри, содержащие нитроглицерин.

Преимущества: быстрое начало действия; удобно и безопасно.

Недостатки: не для всех препаратов подходит; необходимо сотрудничество пациента.

Инъекции (внутримышечные, внутривенные и подкожные:

Внутривенно (в/в, iv) введенное вещество мгновенно оказывается в плазме крови, биодоступность его при этом максимальна. Введение производят медленно, в противном случае можно создать токсические концентрации вещества в небольшой порции крови и спровоцировать нарушение деятельности сердца или мозга. Внутривенно можно вводить вещества, которые не подходят ни для подкожного, ни для внутримышечного введения из-за раздражающего действия на ткани. Клетки эндотелия вен менее чувствительны, кроме того, концентрация вещества при попадании в кровоток быстро падает.

Преимущества: немедленное начало действия; возможно титрование доз; не требует всасывания; подходит для введения больших объемов веществ, раздражающих другие ткани.

Недостатки: легко могут возникнуть передозировки; соблюдение стерильности; требует навыков введения; не может использоваться для введения маслянистых и нерастворимых препаратов.

При внутримышечном (в/м) и особенно **подкожном введении (п/к)** всасывание происходит медленнее, чем при в/в, в подкожной клетчатке и мышце могут возникать депо вещества, из которого оно медленно всасывается. Подкожное введение самое легкое из инъекционных способов, именно его часто используют начинающие наркоманы. Нельзя вводить большие объемы и раздражающие ткани вещества.

Преимущества: быстрое начало действия; при в/м могут вводиться некоторые маслянистые вещества, а при п/к — нерастворимые и твердые формы (пилюли).

Недостатки: необходимость соблюдения стерильности; при в/м введении всасывание зависит от уровня кровоснабжения места введения; п/к введение не может использоваться для введения больших объемов; возникновение боли и некрозов в местах введения.

Для получения местного действия используются инъекционные способы введения в полость плевры, суставов, брюшины и пр. Однако любая инъекция может привести к всасыванию введенного вещества в кровь и распределению его по всему организму.

В эксперименте, а иногда и в условиях клиники, используется и прямое введение веществ в мозг, в полости его желудочков — **внутрижелудочковое введение,** минуя при этом ГЭБ.

ПРИЛОЖЕНИЕ 2

СКОРОСТЬ ВЫВЕДЕНИЯ (ЭЛИМИНАЦИИ) И ДЛИТЕЛЬНОСТЬ ПРИСУТСТВИЯ В ОРГАНИЗМЕ НАИБОЛЕЕ ЧАСТО УПОТРЕБЛЯЕМЫХ НАРКОТИЧЕСКИХ СРЕДСТВ

Вещество	*Скорость элиминации (вещество — метаболиты)*	*Время, в течение которого определяется присутствие вещества (дни)*
Алкоголь	Часы	До 1
Кокаин	Часы — дни	0.2–4
Марихуана	Недели — месяцы	2–8 (после однократного употребления) 14–42 (при хроническом употреблении после последнего введения)
Бензодиазепины	Недели — месяцы	7–9
Опиаты	Дни — недели	1–2
Барбитураты	Недели — месяцы	3–14

Данные таблицы из Maisto S. A., Galizio M., Connors G. J. Drug Use and Abuse. Thomson Wadsworth. 2008.

Определение содержания химических веществ в организме проводят, используя различные тесты и методики, по пробам мочи или крови. Если эти методы позволяют определять метаболиты веществ, период их выявления существенно увеличивается. Методы определения в моче более чувствительны, так как позволяют обнаруживать метаболиты веществ. Данные, приведенные в таблице, получены при использовании такого метода.

Результаты тестов на химические вещества не обязательно точно указывают на время их приема. Однако если вещество выявлено в крови, это означает, что вещество введено недавно.

Кенунен Ольга Геннадьевна

МЕХАНИЗМЫ ПСИХОТРОПНОГО ДЕЙСТВИЯ ХИМИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

Учебное пособие
по курсу «Психофармакология» для психологов

Печатается в авторской редакции

Верстка *Л. А. Овчинниковой*

Подписано в печать 06.05.2014. Формат $60 \times 84^{1}/_{16}$.
Бумага офсетная. Печать офсетная. Объем 10,25 уч.-изд. л.
10,25 усл. печ. л. Тираж 100 экз. Заказ № 119ц
Издательство РГПУ им. А. И. Герцена.
191186, С.-Петербург, наб. р. Мойки, 48

Типография РГПУ. 191186, С.-Петербург, наб. р. Мойки, 48